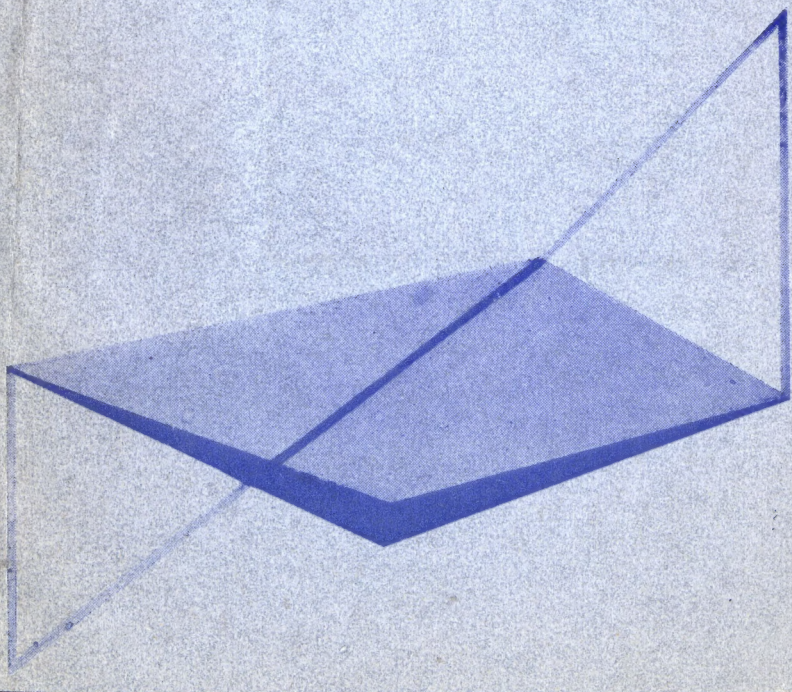


# СТЕРЕОХИМИЯ УГЛЕВОДОВ

ДЖ. СТОДДАРТ



С 1646699

КОНТРОЛЬНЫЙ ЛИСТ  
СРОКОВ ВОЗВРАТА

КНИГА ДОЛЖНА БЫТЬ  
ВОЗВРАЩЕНА НЕ ПОЗЖЕ  
УКАЗАННОГО ЗДЕСЬ СРОКА

Кол-во пред. выдач \_\_\_\_\_





# STEREOCHEMISTRY OF CARBOHYDRATES

J. F. STODDART

Lectures in Chemistry, University of Sheffield,  
Sheffield, England

Wiley-Interscience  
a Division of John Wiley and Sons, Inc.  
New York • London • Sydney • Toronto  
1971



ДЖ. СТОДДАРТ

# СТЕРЕОХИМИЯ УГЛЕВОДОВ

Перевод с английского  
канд. хим. наук Ю. Е. Алексеева  
и О. В. Доронькиной

Под редакцией  
чл.-корр. АН СССР Ю. А. Жданова

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

МОСКВА 1975

В книге рассматривается современное состояние одного из наиболее интересных разделов химии природных соединений — стереохимии сложных полифункциональных молекул — углеводов. Основная тенденция — исследование взаимосвязи между структурой молекул углеводов, их реакционной способностью и биологической функцией. Одно из главных достоинств книги — последовательный динамический подход в изложении всех аспектов стереохимии углеводов, что облегчает читателю понимание указанной взаимосвязи.

Книга предназначена для химиков, занимающихся вопросами стереохимии и химии углеводов, а также для исследователей, работающих в смежных областях биологии и медицины. Учитывая отсутствие достаточно полного руководства по стереохимии углеводов, за исключением во многом устаревшей монографии Э. Илиела и др. «Конформационный анализ» («Мир», 1969), книгу следует рекомендовать в качестве учебного пособия для студентов химиков и биохимиков.

Редакция литературы по химии

С  $\frac{20504-082}{041(01)-75}$  82—75 © Перевод на русский язык, «Мир», 1975

Дж. Стоддарт

СТЕРЕОХИМИЯ УГЛЕВОДОВ

Редактор Г. Б. Шкляева Художник Л. М. Муратова  
Художественный редактор Н. Г. Блинов  
Технический редактор В. П. Сизова

Сдано в набор 18/II 1975 г. Подписано к печати 24/VII 1975 г. Бумага тип. № 2 84×108 $\frac{1}{32}$ =4,75 бум. л. 15,96 печ. л. Уч.-изд. л. 14,63. Изд. № 3/7985  
Цена 1 р. 48 к. Зак. 577

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ордена Трудового Красного Знамени Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли

198052, Ленинград. Л-52. Измайловский пр. 29

Государственная  
публичная библиотека  
им. В.Г. Белинского  
г. Свердловск



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Изучение пространственных характеристик молекул стало важным направлением современной теоретической органической химии. Это в полной мере относится к химии углеводов, развитие которой не только опиралось на стереохимические исследования других классов соединений, но в решающей мере содействовало формированию пространственных представлений химической науки в целом. Все это делает вполне оправданным перевод предлагаемой книги Стоддарта, которая, не будучи исчерпывающей, вводит читателя в круг важнейших достижений стереохимии углеводов.

Автор знакомит читателя с теоретической стороной сложных пространственных коллизий углеводных молекул, рассматривая их строение, конфигурацию и конформацию, а также специфические для углеводов явления, подобные аномерному эффекту. Большое внимание в книге уделено физическим методам исследования пространственных характеристик молекул сахаров, использованию в этих целях рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии, ИК-спектров, дипольных моментов, оптического вращения и, что особенно существенно, метода ЯМР, который находит все большее применение в химии углеводов.

Заключительная часть книги посвящена зависимости между пространственными характеристиками и химическим поведением молекул сахаров и их разнообразных производных типа лактолов, лактонов, циклических ацеталей, ангидросахаров. Автор не ограничивается рассмотрением стереохимии моносахаридов, излагая результаты пусть еще не столь многочис-



ленных, но обнадёживающих и перспективных работ по определению пространственных свойств олиго- и полисахаридов.

В хронологически доступных для него рамках автор стремится связать стереохимические взгляды с электронными подходами к свойствам молекул сахаров. Последние результаты как в этой, так и в других областях отражены в примечаниях переводчиков книги.

*Ю. Жданов*

## ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА

Мысль о написании этой книги возникла под влиянием мнения некоторых коллег о необходимости такого руководства, в котором химия углеводов рассматривалась бы с точки зрения, одинаково привлекательной для всех химиков-органиков, будь то студенты, преподаватели или исследователи. Мне казалось, что лучше всего этой цели можно было достичь посредством стереохимических представлений. Недавние теоретические достижения в стереохимии, основанные на рассмотрении молекулярной симметрии, позволяют в новом виде представить конфигурационные аспекты молекул сахаров. Отказавшись от более традиционного вступления с историческим уклоном, которое характерно для многих руководств по химии углеводов, я попытался осветить проблему конфигурационной изомерии сахаров на основе свойств симметрии структурно симметричных изомеров в надежде, что такой подход представит некоторую эвристическую ценность. Кроме того, такое вступление позволило придать изложению логический характер на основе блестящих дедуктивных аргументов, использованных около 70 лет назад Эмилем Фишером для определения относительных конфигураций всех гексоз. Чтобы читатель, обладающий хотя бы минимальными познаниями в области современных стереохимических концепций, мог следовать за ходом изложения, я постарался уточнить основные положения и термины, особенно в первых двух главах.

В последующих главах я сосредоточил внимание на зависимости между строением и конфигурационной и конформационной изомерией, особенно характерной



для углеводов. Я убежден, что это необходимо для понимания химии производных моносахаридов в целом. Что касается полисахаридов, то я намеренно старался объединить их стереохимию со стереохимией других производных углеводов в надежде, что эта развивающаяся область станет предметом того внимания, которого она заслуживает. Всюду, где возможно, я старался обсудить концепции, а не ограничиваться простым перечислением фактов. В связи с этим я не пытался охватить всю литературу, и поэтому выбор источников для обсуждения в какой-то степени отражает личные интересы. Тем не менее полагаю, что читатель, совершивший путешествие по страницам этой книги и желающий идти дальше, будет достаточно вооружен необходимыми знаниями.

В начальный период работы над рукописью я пришел к выводу о необходимости ее предварительного просмотра международными авторитетами в основных областях органической стереохимии и химии углеводов. В связи с этим я особенно благодарен профессорам С. Д. Энжиалу, Э. Л. Илиелу, Д. К. Н. Джонсу, В. Д. Оллису, А. С. Перлину и С. Вольфу, а также д-ру Д. А. Рису. Они не только подвергли конструктивной критике ряд мест в черновике рукописи, но и любезно предоставили для публикации результаты своих текущих исследований, имеющих непосредственное отношение к содержанию книги.

*Дж. Стоддарт*



## ВВЕДЕНИЕ

### 1.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Многие проблемы, возникающие при изучении углеводов, являются стереохимическими. Поэтому для их решения необходимо знать структурные и динамические аспекты стереохимии. Если структурная стереохимия описывает пространственное расположение атомов в молекулах, то динамическая стереохимия имеет дело с интерпретацией равновесных и кинетических процессов, связанных с изменением пространственного расположения атомов.

Прежде чем попытаться обсудить ряд аспектов стереохимии углеводов, следует указать границы применения некоторых обычных стереохимических терминов. Беглый обзор недавних высказываний по этому вопросу [1—7] показывает, что такие термины, как *строение*, *конфигурация*, *конформация* и *структура*, даже теперь являются предметом дискуссий; это указывает на чрезвычайную важность их правильного определения. В данной книге будут использованы следующие определения, необходимые при обсуждении стереохимии углеводов:

1. Термин *строение* относится к природе и последовательности связей между атомами в молекуле.

2. *Конфигурация* молекулы — это определенная группировка ее атомов в пространстве. Этот термин не относится к тем группировкам, которые становятся различными лишь при вращении вокруг простых связей. Для молекул углеводов разница в их конфигурации обычно ассоциируется с различным пространственным расположением лигандов\*, ориентирован-

---

\* Термин *лиганд* может обозначать [7—9] как атомы, так и функциональные группы.

ных тетраэдрически вокруг *хирального атома углерода*\*. Так, в трех формах винной кислоты, изображенных на рис. 1.1, расположения лигандов вокруг хиральных углеродных атомов неидентичны, и, таким образом, эти формы имеют различные конфигурации.

3. Термин *конформация* обозначает различные пространственные расположения атомов в молекуле, полученные вращением вокруг одной или нескольких простых связей. Например, как показано на рис. 1.2, для *n*-бутана возможно бесконечное число неидентичных конформаций, образованных посредством враще-

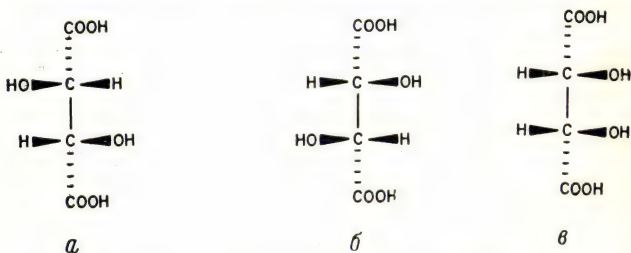


Рис. 1.1. Три формы винной кислоты.

ния вокруг связи  $C_2-C_3$ . Однако рассмотрение обычно ограничивается [11] лишь определенными конформациями, соответствующими минимуму (три заторможенные конформации) или максимуму (три заслоненные конформации) энергии. Отрасль науки, которая использует такой подход для объяснения и предсказания физических и химических свойств соединений, называется *конформационным анализом*.

4. Понятие *структура* включает строение, конфигурацию и конформацию (ср. [6]). Для определения структуры таких молекул, как, например, метан, хлороформ, дихлорметан и хлорбромидметан, необхо-

\* Этот термин вытесняет [6] термин *асимметрический атом углерода*, которым пользовались в прошлом (ср., например, [10]). Атом углерода называют *хиральным*, если перемена мест каких-либо двух из четырех тетраэдрически ориентированных лигандов приводит к неидентичной молекуле.

димо знать только строение и конфигурацию\*, в то время как для других молекул, например винной кислоты (рис. 1.1) и *n*-бутана (рис. 1.2), структура определяется лишь тогда, когда известны строение, конфигурация и конформация.

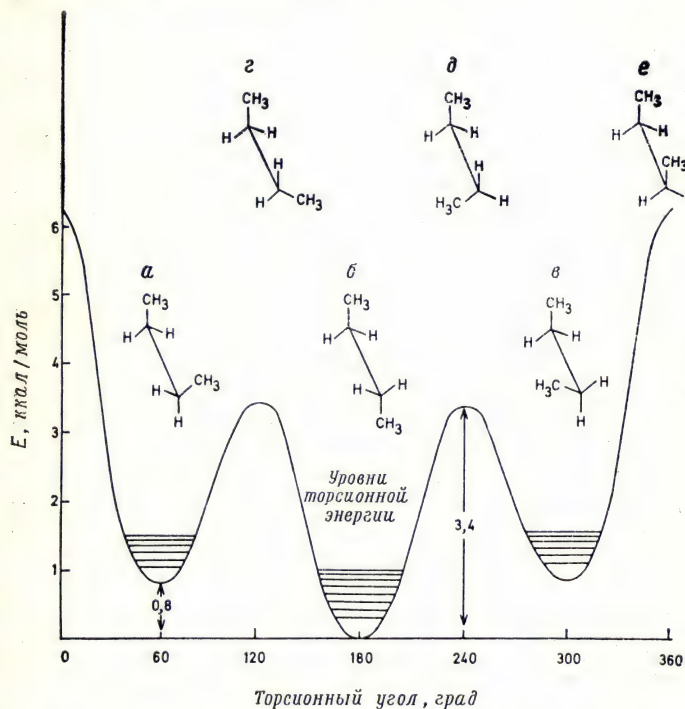


Рис. 1.2. Изменение потенциальной энергии *n*-бутана в зависимости от торсионного угла.

Сtereoхимия связана с изучением свойств *изомеров*, т. е. молекул, которые при различной структуре

\* Заметим, что хлорбромидметан содержит хиральный атом углерода и, следовательно, имеет две конфигурации; отсюда возможны две структуры. Другие соединения (т. е. метан, хлороформ и дихлорметан) имеют одну конфигурацию и одну структуру.



имеют одинаковые молекулярные формулы. О таких молекулах говорят, что они проявляют *изомерию*. Различают три типа изомерии: *структурную, конфигурационную и конформационную*.

1. *Структурная изомерия* имеет место, когда атомы двух и более молекул с одинаковыми молекулярными формулами располагаются в различном порядке, как, например, в *n*-бутане и изобутане. Иными словами, *структурные изомеры* имеют одинаковые молекулярные формулы при различном строении\*.

2. *Конфигурационная изомерия* характерна для молекул, имеющих одинаковые молекулярные формулы и строение, но неидентичные конфигурации. Такие молекулы называются *конфигурационными изомерами*.

3. *Конформационная изомерия* присуща молекулам, которые имеют одинаковые молекулярные формулы и строение (а в случае возможности конфигурационной изомерии — одинаковые конфигурации), но различные конформации. Такие молекулы называются *конформационными изомерами*, или *конформерами*\*\*.

Конфигурационные изомеры и конформеры часто (ср. [7] и [15]) объединяют под общим названием *стереоизомеры*. Если два стереоизомера относятся друг к другу как предмет и его зеркальное изображение

---

\* Часто проводят различие (ср., например, [12] и [13]) между типами структурных изомеров, подобных *n*-бутану и изобутану, и классом легко взаимопревращаемых структурных изомеров, так называемых *таутомеров* (например, кето- и енольная формы ацетоуксусного эфира). В этой книге понятия *таутомерия* и *структурная изомерия* не будут различаться. Все изомеры с одинаковыми молекулярными формулами, но различным строением будут относиться к структурным изомерам.

\*\* Часто проводится произвольное различие между конформерами и конформационными изомерами типа *атропоизомеров* (ср. [14]). Для последних характерен достаточно высокий барьер торсионной энергии, что обеспечивает их выделение. В данной книге не будет проводиться никакого различия между конформерами и атропоизомерами. Все конформационные изомеры будут относиться к конформерам независимо от величины энергетического барьера взаимопревращения.

ние, то говорят, что они являются *энантиомерами*\*. Например, винные кислоты, изображенные на рис. 1.1, *а* и *б*, а также конформеры *n*-бутана на рис. 1.2, *а* и *в* являются энантиомерами. Стереоизомеры, которые не относятся друг к другу как предмет и его зеркальное изображение (ср. [12] и [16]), называют *диастереомерами*. Например, диастереомерами являются винные кислоты, изображенные на рис. 1.1, *а* и *в*, а также конформеры *n*-бутана на рис. 1.2, *а* и *б*.

Мислоу [15] указал, что концепция изомерии обретает практическую основу только тогда, когда имеются способы, позволяющие отличать изомеры друг от друга. В частности, взаимопревращение изомеров часто происходит с большой скоростью, и для их наблюдения измерение должно быть более быстрым, чем само взаимопревращение. Таким образом, для оценки способов наблюдения изомеров исключительно важное значение имеет временная шкала. Методы, применяемые для регистрации изомеров, по возрастанию скорости определения можно расположить в следующий ряд: выделение физическими методами, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, вращательная, колебательная и электронная спектроскопия, измерение дифракции (ср. [16]). Отсюда следует, что, если изомеры можно выделить физическими методами, то в принципе их можно наблюдать и всеми остальными методами. С другой стороны, изомеры, слишком не устойчивые для выделения, можно наблюдать с помощью ЯМР-спектроскопии. Если же неприменим и этот метод, используют ИК-спектроскопию и т. д. Следовательно, если рассматривать аспекты изомерии чисто практически, возникает

---

\* Энантиомеры вращают плоскость поляризованного света в противоположных направлениях, но имеют одинаковые абсолютные величины удельного вращения. В прошлом *стереоизомерия* включала *оптическую изомерию* и *геометрическую изомерию*. Однако ввиду того, что энантиомеры могут обладать исчезающе малой оптической активностью или иметь неодинаковые удельные вращения (даже противоположные по знаку) в различных растворителях, использование термина оптическая изомерия не рекомендуется. Дальнейшие рассуждения относительно неопределенности использования этих терминов содержатся в работе [1].

парадокс: молекулы, проявляющиеся как изомеры при одной временной шкале, могут не оказаться таковыми при другой шкале.

Тем не менее изомерия может рассматриваться и как теоретическая концепция, если допустить, что изомерами могут считаться только те молекулы, которые находятся в низших электронных, колебательных и вращательных состояниях. В соответствии с этим из всех конформаций *n*-бутана, изображенных на рис. 1.2, только три заторможенные конформации с торсионными энергиями, равными нулю, можно рассматривать как конформеры. Следует подчеркнуть, что все возбужденные состояния молекулы, соответствующие более высоким уровням торсионной энергии, будут существовать лишь мгновения, стремясь моментально потерять энергию и превратиться в один из конформеров (ср. [17]). Следовательно, наше определение изомерии должно включать дополнительное ограничивающее условие: изомерия проявляется только молекулами, находящимися в основных состояниях\*.

При рассмотрении стереохимии углеводов часто требуется описание стерических взаимоотношений между лигандами вицинальных атомов углерода. Так, для конформаций *n*-бутана, представленных на рис. 1.2, стерические взаимоотношения между метильными группами, соответствующие торсионным углам 0, 60, 120 и 180° между проекциями связей С—С в конформациях *e*, *a*, *v*, *g*, *d* и *b* соответственно, обозначаются следующими терминами: *синперипланарная* (*цис*, *син*, *цис-копланарная*), *синклиальная* (*гош-конформация*), *антиклиальная* и *антиперипланарная* (*транс*, *анти*, *транс-копланарная*) (ср. [20]). Поскольку старые названия, указанные в скобках, все еще используются, они будут применяться в этой книге наравне с более современными терминами.

---

\* Другие авторы (см., например, [18, 19]) останавливаются на аналогичных различиях. Предлагается [18], например, различать *конформацию* и *форму*, причем термин *конформация* относить к молекулам с минимальной торсионной энергией, а все прочие пространственные группировки обозначать как *формы*.



## 1.2. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Исследования в области углеводов сыграли важную роль в развитии стереохимии. Упомянем о некоторых из них, оказавших особое влияние на прогресс наших знаний в других областях органической химии.

Стереохимические представления, позволившие Э. Фишеру установить относительные конфигурации всех гексоз и пентоз [21, 22], — одно из выдающихся достижений стереохимии. Проведенное позднее Херстом [23] и Хеуорсом [24] определение размеров колец моносахаридов открыло путь для изучения конформационных свойств этих соединений. Хотя Спонслер и Дор [25] при интерпретации рентгенограмм целлюлозы впервые рассмотрели складчатость пираноидных колец на основе их кресловидной конформации, именно Хеуорс [26] ввел термин конформация в английский язык. И все же систематическое приложение конформационного анализа к сахарам стало возможным только после развития конформационных представлений для циклогексановых систем (см., например, [27]). Основываясь на успехах в этой области, Хассел и Оттар [28], а позднее Ривз [29] и Миллс [30] создали прочную основу для качественных аспектов конформационного анализа пираноидных колец. Необычную предпочтительность аксиальной ориентации электроотрицательного заместителя при  $C_1$  пираноидного кольца впервые обсуждал Эдвард [31], а позднее Лемье [32] назвал это явление *аномерным эффектом*. В настоящее время дестабилизация конформера с полярной связью, расположенной между двумя неподеленными электронными парами вицинального атома кислорода, — типичное явление в конформационном анализе гетероциклических соединений (см., например, [33]). В последнем десятилетии Энжиал [34] (см. также разд. 3.2) развил полуэмпирический количественный подход к конформационному анализу пираноидных производных.

Состав и конфигурационные свойства многих полисахаридов были расшифрованы главным образом при помощи методов, разработанных бирмингэмской

школой в 30—40-х годах (о современном состоянии см. [35]) \*. Позднее Рамачандран с сотр. [36] показал, каким образом можно проанализировать возможные конформации полисахаридных цепей. Несомненно, что конформационный анализ полисахаридов еще только зарождается, и в ближайшие годы следует ожидать важных достижений в этом направлении [37].

Развитие структурной стереохимии углеводов сопровождалось важными достижениями в физических методах анализа, а в некоторых случаях и обуславливало их. Например, примененный Хадсоном [38] при выводе правил изоротации принцип оптической суперпозиции стал определяющим для установления конфигурации при  $C_1$  в циклических формах сахаров. Позднее Лемье и сотр. [39] сделали вывод о зависимости между величиной константы спин-спинового взаимодействия протонов при вицинальных атомах углерода в ЯМР-спектрах и величиной торсионного угла между проекциями  $C-H$ -связей. Это обстоятельство значительно облегчило развитие конформационного анализа как в химии углеводов, так и в других областях органической химии.

Важные наблюдения в химии углеводов способствовали также обоснованию динамического аспекта стереохимии. Исбелл [40] в ходе кинетических исследований окисления альдоз бромом, возможно, первым осознал, что скорость реакции зависит от стереохимических факторов. Примерно в то же время он установил [41], что соседние группы при наличии определенных стерических условий также могут участвовать в реакции.

### 1.3. КРУГ РАССМАТРИВАЕМЫХ ВОПРОСОВ

В последующих четырех главах обсуждаются лишь некоторые вопросы стереохимии, наиболее важные для химии углеводов. Особое внимание уделено

---

\* См. также *Rees D. A., Advan. Carbohydrate Chem. Biochem., 24, 267 (1969).* — *Прим. перев.*

структурной стереохимии этих соединений и проблеме равновесия, связанной с их динамической стереохимией. При этом становится возможной нетривиальная характеристика соединений такого рода.

С другой стороны, поскольку многие реакции углеводов характерны и для других органических соединений, возникает соблазн обсудить реакционную способность углеводов со стереохимических позиций. Можно, по-видимому, найти некоторые доводы и в пользу такого расширения материала, однако все же лучше исходить из того, что стереохимические аспекты кинетических процессов более уместны при специальном обсуждении механизмов реакций. Действительно, появившийся недавно блестящий обзор Кэй-пена [42] по механизмам реакций в химии углеводов как нельзя лучше достигает этой цели. Следовательно, ограничение тематики этой книги в какой-то степени случайно, хотя логически вполне оправдано.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Noyce W. K.*, J. Chem. Educ., **38**, 23 (1961).  
2. *Илиел Э.*, Стереохимия соединений углерода, «Мир», М., 1965.  
3. *Mislow K.*, Introduction to Stereochemistry, Benjamin, New York, 1966.  
4. *Cahn R. S., Ingold C. K., Prelog V.*, Angew. Chem., Int. Ed., **5**, 385 (1966).  
5. *Робертс Дж., Касеро М.*, Основы органической химии, «Мир», М., 1968, часть 1, стр 17—23.  
6. *Илиел Э.*, Основы стереохимии, «Мир», М., 1971.  
7. IUPAC 1968 Tentative Rules, Section E, Fundamental Stereochemistry, Information Bulletin No. 35, 25th Conference at Cortina, Italy, June, 1969, Berichthaus Zurich; J. Org. Chem., **35**, 2849 (1970).  
8. *Prelog V.*, Chem. Britain, **1968**, 382.  
9. *Arigoni D., Eliel E. L.*, in «Topics in Stereochemistry», Vol. 4, eds. Eliel E. L. and Allinger N. L., Wiley-Interscience, New York, 1969, p. 127.  
10. [3], стр. 25, 90 и 116.  
11. *McKenna J.*, Conformational Analysis of Organic Compounds, The Royal Institute of Chemistry Lecture Series, No. 1, London, 1966.  
12. *Wheland G. W.*, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., Wiley, New York, 1960.  
13. [5], стр. 439,

ПОГАШЕНО

Государственная  
публичная библиотека  
им. В.Г. Белинского  
г. Свердловск



14. [3], стр. 78.
15. [3], стр. 50.
16. Мислоу К., Рабан М., в книге «Избранные проблемы стереохимии», «Мир», М., 1970, стр. 39.
17. Pethrick R. H., Wyn-Jones E., Quart. Rev., **23**, 301 (1969).
18. Burtcher F. V., Jr., Roberts T., Barr S. J., Pearson N., J. Am. Chem. Soc., **81**, 4915 (1959).
19. Lau H. H., Angew. Chem., **73**, 423 (1961).
20. Klyne W., Prelog V., Experientia, **16**, 521 (1960).
21. Fischer E., Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente, Verlag Springer, Berlin, 1909.
22. Hudson C. S., J. Chem. Educ., **18**, 353 (1941); Advan. Carbohydrate Chem., **1**, 1 (1945).
23. Hirst E. L., Purves C. B., J. Chem. Soc., **1923**, 1352.
24. Haworth W. N., The Constitution of the Sugars, Arnold, London, 1929.
25. Sponsler O. L., Dore W. H., Colloid Symposium Monograph, **4**, 174 (1926).
26. [24], стр. 90.
27. Barton D. H. R., Experientia, **6**, 316 (1950).
28. Hassel O., Ottar B., Acta Chem. Scand., **1**, 929 (1947).
29. Reeves R. E., J. Am. Chem. Soc., **71**, 215 (1949); **72**, 1499 (1950); Advan. Carbohydrate Chem., **6**, 107 (1951).
30. Mills J. A., Advan. Carbohydrate Chem., **10**, 1 (1955).
31. Edward J. T., Chem. Ind., **1955**, 1102.
32. Lemieux R. U., Chü N. J., 133rd Meeting Am. Chem. Soc., Abstracts of Papers, 31N (1958); Lemieux R. U., 135th Meeting Am. Chem. Soc., Abstracts of Papers, 5E (1959); in «Molecular Rearrangements», Ed. de Mayo P., Wiley-Interscience, New York, 1963, p. 713.
33. Eliel E. L., Kem. Tidskr., **81**, No. 6/7, 22 (1969); Wolfe S., Rauk A., Tel L. M., Csizmadia I. G., J. Chem. Soc., B, **1971**, 136.
34. Angyal S. J., Abstracts of Papers, 18th Intern. Congress Pure Appl. Chem., Montreal, 1961, p. 275; Илиел Э., Аллинжер Н., Энжиал С., Моррисон Г., Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 448.
35. Aspinall G. O., Polysaccharides, Pergamon Press, 1970.
36. Ramachandran G. N., Ramakrishnan C., Sasisekharan V., in «Aspects in Protein Structure», Ed. Ramachandran G. N., Academic Press, New York, 1963, p. 121.
37. Rees D. A., The Shapes of Molecules: Carbohydrate Polymers, Oliver and Boyd, Edinburgh, 1967.
38. Hudson C. S., J. Am. Chem. Soc., **33**, 66 (1909).
39. Lemieux R. U., Kullnig R. K., Bernsteni H. J., Schneider W. G., J. Am. Chem. Soc., **79**, 1005 (1957).
40. Isbell H. S., J. Res. Natl. Bur. Std., **18**, 141, 505 (1937); **20**, 97 (1938).
41. Isbell H. S., Ann. Rev. Biochem., **9**, 65 (1940); Frush H. L., Isbell H. S., J. Res. Natl. Bur. Std., **27**, 413 (1941).
42. Capon B., Chem. Rev., **69**, 407 (1969).

## СТРОЕНИЕ И КОНФИГУРАЦИЯ

## 2.1. ВВЕДЕНИЕ

Следствием особенности строения углеводов зачастую является существование определенного числа изомеров данного строения. В свете современных концепций стереохимии весьма уместно и поучительно начать рассмотрение конфигурационной изомерии сахаров с изучения свойств симметрии *структурно симметричных* ациклических молекул углеводов, например  $\text{CH}_2\text{OHCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ . Тогда станет очевидным, каким образом стереохимические взаимоотношения между различными лигандами в этих молекулах можно распространить на *структурно несимметричные* углеводные молекулы, например  $\text{CHOSCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ .

Поскольку стереохимические взаимоотношения между различными лигандами в молекулах зависят от свойств симметрии, мы представим конфигурационные аспекты стереохимии углеводов с точки зрения этих взаимоотношений, начав с краткого обсуждения молекулярной симметрии.

## 2.2. СИММЕТРИЯ И ТОЧЕЧНЫЕ ГРУППЫ

Свойства симметрии молекулы можно обсуждать [1, 2], взяв за основу *элементы симметрии* определенной структуры этой молекулы. В большинстве случаев это означает, что прежде всего должна быть выбрана конформация молекулы. После того как выбрана конформация и, следовательно, определена структура молекулы, существование элементов симметрии демонстрируется с помощью *операций симметрии*. Основные элементы и операции симметрии суммиро-

ваны в табл. 2.1. Если молекула имеет плоскость симметрии ( $\sigma$  или  $S_1$ ), центр симметрии ( $i$  или  $S_2$ ) или другие зеркально-поворотные оси симметрии ( $S_n$ , где  $n > 2$ ), то говорят, что она обладает *зеркальной симметрией*. Молекулы с зеркальной симметрией совместимы со своими зеркальными изображениями и называются *ахиральными*. Молекулы, не обладающие зеркальной симметрией, несовместимы со своими зеркальными изображениями и называются *хиральными*. Хиральные молекулы, не имеющие никаких элементов симметрии, кроме присутствующих всегда осей  $C_1$ , называются *асимметричными*. Асимметричная молекула всегда хиральна, но хиральная молекула не обязательно асимметрична, поскольку она может обладать осями  $C_n$ , где  $n > 1$ .

Таблица 2.1

## ЭЛЕМЕНТЫ СИММЕТРИИ И ОПЕРАЦИИ СИММЕТРИИ

Элементы симметрии	Операции симметрии
$C_n^a$ (ось симметрии) $\sigma^b$ (плоскость симметрии) $i^b$ (центр симметрии) $S_n$ (зеркально-поворотные оси симметрии)	Поворот вокруг оси на $360^\circ/n$ Отражение в плоскости Отражение в центре Поворот вокруг оси на $360^\circ/n$ с последующим отражением в плоскости, перпендикулярной оси

<sup>a</sup> Все молекулы имеют тривиальные оси  $C_1$ , и соответствующая операция дает идентичный элемент  $E$ .

<sup>b</sup> Плоскость симметрии — это специальный случай  $S_n$ , когда  $n=1$ .

<sup>v</sup> Центр симметрии — это специальный случай  $S_n$ , когда  $n=2$ .

Каждую молекулу можно отнести к определенной *точечной группе*, зависящей от комбинации присутствующих в ней элементов симметрии. Ряд важных точечных групп как сочетание некоторых специфичных элементов симметрии приведен в табл. 2.2. Отметим, что символы, выделенные жирным шрифтом и обозначающие точечные группы, в основном проис-



ходят от главного элемента симметрии внутри группы и что подписи под таблицей помогают отождествить другие элементы группы с символом точечной группы.

Наличие элементов симметрии и нахождение точечных групп можно проиллюстрировать, рассмотрев, какие из операций симметрии в табл. 2.1 можно произвести над одним из кресловидных конформеров девяти инозитов, изображенных на рис. 2.1. Изучение их свойств симметрии показывает, что *алло*-инозит\* принадлежит к точечной группе  $C_1$  и, следовательно, асимметричен; *D-хиро*- и *L-хиро*-инозит имеют по одной оси  $C_2$  и являются хиральными, принадлежа к точечной группе  $C_2$ . *мио*-, *эпи*- и *муко*-Инозиты содержат по одной плоскости  $\sigma$ , что означает их принадлежность к точечной группе  $C_s$  и связанную с этим ахиральность. Все остальные инозиты также ахиральны, причем *нео*-инозит имеет плоскость  $\sigma$ , перпендикулярную оси  $C_2$ , а также ось  $S_2$ , и, таким образом, принадлежит к точечной группе  $C_{2h}$ , а *цис*-инозит имеет три плоскости  $\sigma$ , пересекающиеся на оси  $C_3$ , и, следовательно, принадлежит к точечной группе  $C_{3v}$ . Наконец, в *сцилло*-инозите, который наиболее симметричен из всех изомеров и в этом отношении сходен с циклогексаном, три плоскости  $\sigma$  пересекаются на оси  $C_3$  и делят пополам углы между тремя осями  $C_2$ . Такая комбинация элементов симметрии в сочетании с центром симметрии и осью  $S_6$ , совпадающей с осью  $C_3$ , означает, что *сцилло*-инозит принадлежит к точечной группе  $D_{3d}$ . В данном случае мы имеем пример молекулы с главной осью  $C_n$  и  $n$  осями  $C_2$  в плоскости, перпендикулярной главной оси. Такая молекула обладает *диэдральной симметрией* (т. е.  $D$ ).

Число неотличимых, но неидентичных положений, через которые молекула проходит при вращении, называется *числом симметрии*. Числа симметрии,

---

\* Следует отметить, что энантиомеры *алло*-изомера подвержены быстрому взаимопревращению посредством инверсии кресловидных конформеров. Более детально эта ситуация рассматривается в разд. 3.2.2.

## НЕКОТОРЫЕ ВАЖНЫЕ ТОЧЕЧНЫЕ ГРУППЫ

Точечная группа	Элементы симметрии	Число симметрии
$C_1$	$E$	1
$C_2^a$	$E, C_2$	2
$D_2$	$E, 2C_2$	4
$C_S$	$E, \sigma$	1
$C_i$	$E, i$	1
$S_4$	$E, C_2, S_4$ (совпадает с осью $C_2$ )	2
$C_{2v}^b$	$E, C_2, 2\sigma_v$	2
$C_{3v}$	$E, C_3, 3\sigma_v$	3
$C_{\infty v}$	$E, C_{\infty}, \infty \sigma_v$	1
$C_{2h}^в$	$E, C_2, \sigma_h, i$	2
$D_{2d}^r$	$E, 3C_2$ (взаимно перпендикулярны), $2\sigma_d, S_4$ (совпадает с одной из осей $C_2$ )	4
$D_{3d}$	$E, C_3, 3C_2$ (все перпендикулярны оси $C_3$ ), $3\sigma_d, i, S_6$ (совпадает с осью $C_3$ )	6
$D_{2h}$	$E, 3C_2$ (взаимно перпендикулярны), $3\sigma$ (взаимно перпендикулярны), $i$	4
$D_{3h}$	$E, C_3, 3C_2$ (все перпендикулярны оси $C_3$ ), $3\sigma_v, \sigma_h$	6
$D_{\infty h}$	$E, C_{\infty}, \infty C_2$ (все перпендикулярны оси $C_{\infty}$ ), $\infty \sigma_v, \sigma_h, i$	2
$T_d$	$E, 4C_3, 3C_2$ (взаимно перпендикулярны), $6\sigma, 3S_4$ (совпадают с осями $C_2$ )	12

<sup>а</sup> Молекулы, принадлежащие к точечной группе  $C_n$ , где  $n > 2$ , встречаются нечасто; например, циклогексаамилоза принадлежит к точечной группе  $C_6$ .

<sup>б</sup> Если имеется только одна ось  $C_n$  и если  $n$  плоскостей  $\sigma$  пересекаются на этой оси, эти плоскости обозначаются  $\sigma_v$  (где  $v$  означает вертикальный).

<sup>в</sup> Если при наличии одной оси  $C_n$  пересекающиеся плоскости  $\sigma$  отсутствуют, а имеется лишь плоскость  $\sigma$ , перпендикулярная оси  $C_n$ , то эта плоскость обозначается  $\sigma_h$  (где  $h$  означает горизонтальный).

<sup>г</sup> Когда несколько плоскостей  $\sigma$  делят пополам углы между несколькими осями  $C_2$ , эти плоскости обозначаются  $\sigma_d$  (где  $d$  означает диагональный).

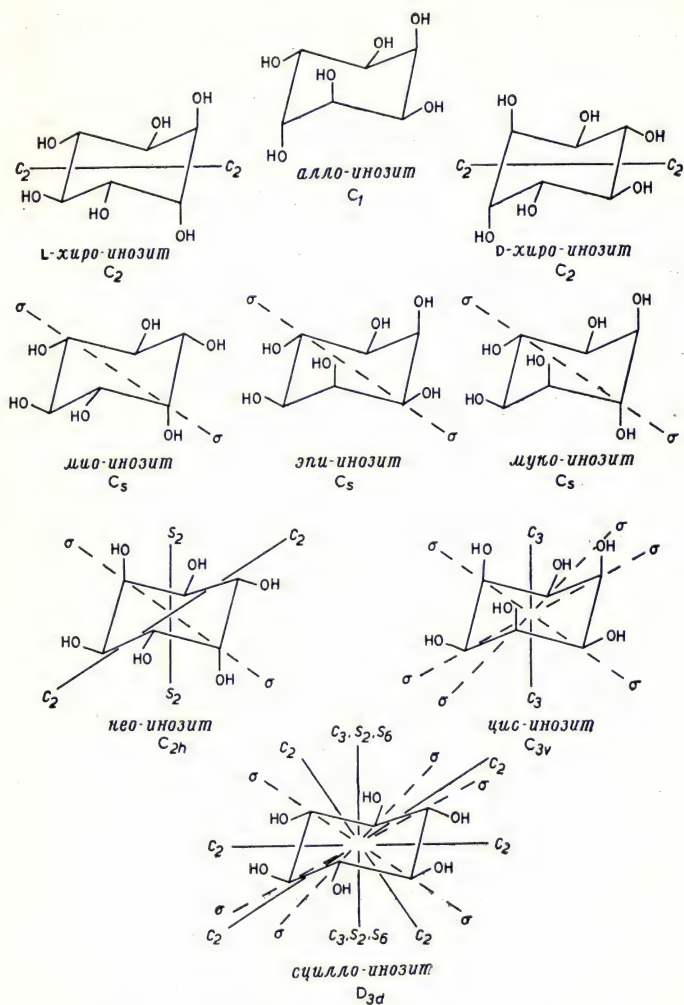


Рис. 2.1. Свойства симметрии девяти инозитов,



соответствующие различным точечным группам, указаны в табл. 2.2. Так, например, *сцилло*-инозит имеет число симметрии 6, а *цис*-инозит — только 3. Такие различия весьма существенны при оценке вкладов энтропийных факторов для расчета содержания свободной энергии в конфигурационных изомерах, подобных инозитам (разд. 3.2.2).

## 2.3. СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОТНОШЕНИЯ

Одним из недавних достижений стереохимии является осознание того факта, что стереоизомерные отношения между лигандами можно описать [3] посредством операций молекулярной симметрии.

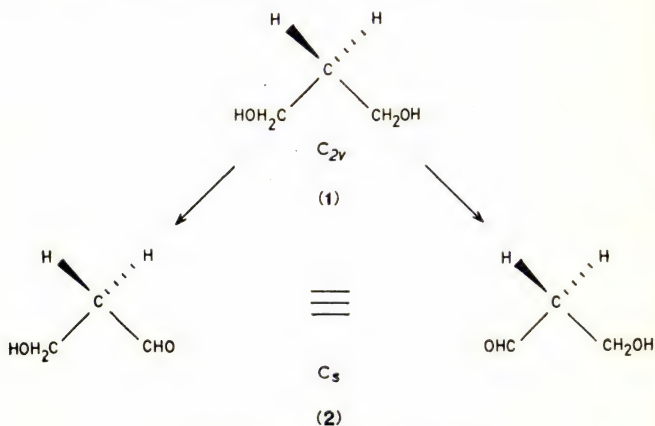


Рис. 2.2. Эквивалентные лиганды.

Лиганды называются *эквивалентными*, если они взаимозаменяются при выполнении над молекулой операции симметрии  $C_n$ . Например, две оксиметильные группы в пропандиоле-1,3 (1) эквивалентны по отношению к вращению вокруг оси  $C_2$ . На рис. 2.2 показано, что превращение каждой оксиметильной группы в формильную приводит к *одному и тому же* альдегиду (2).

Лиганды называются *энантиотопными*, если они взаимозаменяются только тогда, когда над молекулой произведена операция симметрии  $S_n$ . Например, две оксиметильные группы в глицерине (3) энантиотопны по отношению к зеркальному изображению в плоскости  $\sigma$ . На рис. 2.3 показано, что превращение каждой оксиметильной группы в формильную приводит к *энантиомерным* альдегидам (4 и 5)\*. Хотя в ахираль-

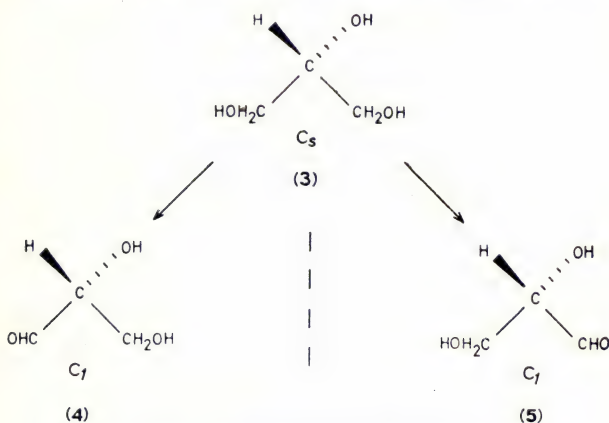


Рис. 2.3. Энантиотопные лиганды.

ном окружении энантиотопные лиганды неразличимы, в принципе они становятся различимыми под влиянием хирального окружения. Фермент представляет собой хиральный агент и, следовательно, способен различать энантиотопные лиганды. Так, АТФ: глицерофосфотрансфераза (рис. 2.4) катализирует [1, 4, 5] фосфорилирование глицерина (3) аденозинтрифосфатом (АТФ) только по одной оксиметильной группе с образованием (—)- $\alpha$ -глицерофосфата (6) [а не (+)- $\alpha$ -глицерофосфата] и аденозиндифосфата (АДФ).

Лиганды называются *диастереотопными*, когда они не взаимозаменяются при выполнении над

\* Атом углерода, несущий энантиотопные лиганды, например C<sub>2</sub> в глицерине, иногда называют *прохиральным*.

молекулой любой операции симметрии. Например, две оксиметильные группы в молекуле (7) диастереотипны вследствие отсутствия операции симметрии, веду-

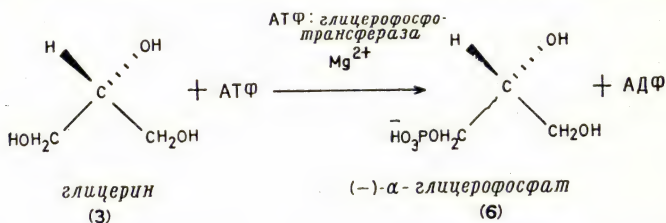


Рис. 2.4. Ферментативное фосфорилирование глицерина в (-) - α - глицерофосфат.

щей к их взаимозаменяемости. На рис. 2.5 показано, что превращение каждой оксиметильной группы в

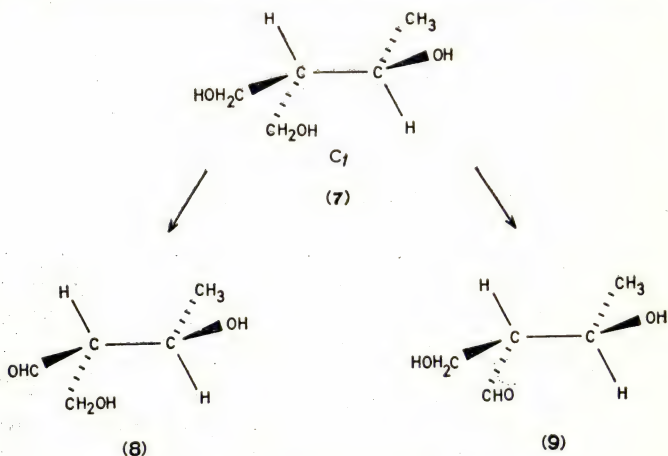


Рис. 2.5. Диастереотопные лиганды.

формильную приводит в этом случае к *диастереомерным* альдегидам (8 и 9).

В условиях ядерного магнитного резонанса эквивалентные ядра проявляют одинаковые химические сдвиги как в хиральных, так и в ахиральных раство-



рителях и называются *изохронными*. Диастереотопные ядра проявляют различные химические сдвиги, за исключением случайного совпадения сигналов, и называются *неизохронными*. Энантиотопные ядра изохронны в ахиральных растворителях, но могут быть, по крайней мере в принципе, неизохронными в хиральных растворителях.

## 2.4. ПРОЕКЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ ФИШЕРА И КОНФИГУРАЦИОННАЯ НОМЕНКЛАТУРА

Исторически сложилось так, что энантиомерам (4) и (5) были произвольно приписаны конфигурации (+)-глицеринового альдегида (правовращающий) и (—)-глицеринового альдегида (левовращающий) соответственно (рис. 2.3). Однако в 1951 г. на основании рентгеноструктурного анализа натрийрубидийтартрата с использованием метода аномального рассеяния рентгеновских лучей было показано [6], что такое отнесение является истинным. Проекционные формулы Фишера соединений (4) и (5) показаны на рис. 2.6\*. Они получаются [9], если формулы (4) и (5) проектировать таким образом, чтобы хиральный атом углерода оказался в плоскости проекции, формильная и оксиметильная группы расположились ниже, а гидроксильная группа и атом водорода — выше плоскости проекции. Важно напомнить, что фишеровские проекционные формулы нельзя выводить из плоскости проекции. Иными словами, их можно повернуть в плоскости проекции на  $180^\circ$ , но вращения на  $90^\circ$  или  $270^\circ$  невозможны, поскольку, согласно условию Фишера, горизонтальные связи проектируются, находясь над этой плоскостью, а вертикальные — находясь под плоскостью.

---

\* Хотя такие изображения обычно называют фишеровскими проекционными формулами, фактически они являются модификациями [7] первоначальных изображений, предложенных Фишером [8].

В одном из вариантов конфигурационной номенклатуры (+)-глицериновому альдегиду (4) приписывается обозначение *d*, поскольку в его фишеровской проекционной формуле гидроксил находится *справа* [9], а (—)-глицериновому альдегиду (5) приписывается обозначение *l*, поскольку в его фишеровской проекционной формуле гидроксил находится *слева*\*. Обозначения *d* и *l*, следовательно, указывают на *абсолютную конфигурацию*.

Для углеводов обычно используется эта номенклатура, основанная на обозначениях *d* и *l*. Однако по причинам, изложенным ниже, более общее значение в органической химии имеет конфигурационная номенклатура, предложенная Каном, Ингольдом и Прелогом [10]. Согласно этой номенклатуре, атомам, примыкающим к хиральному центру, приписывается определенное старшинство, которое уменьшается с уменьшением порядкового номера соответствующего элемента. Если к хиральному центру примыкают одинаковые атомы, старшинство определяется порядковыми номерами более удаленных атомов. Кратные связи рассматриваются формально как соответствующее число простых связей. Так, формильная группа соответствует углеродному атому с примыкающими к нему *два* атомами кислорода и одним атомом водорода. На основании этого правила в глицериновом альдегиде старшинство заместителей убывает в ряду  $\text{OH} > \text{CHO} > \text{CH}_2\text{OH} > \text{H}$ . После установления порядка старшинства заместителей у хирального центра молекулу рассматривают со стороны (рис. 2.7), наиболее удаленной от лиганда с наименьшим старшинством (в случае глицеринового альдегида таковым является атом водорода) вдоль оси, совпадающей со

---

\* В ранней литературе для конфигурационных обозначений использовались символы *d* и *l*. Однако случайно оказалось, что эти обозначения совпадают с сокращенными символами вращения, (+) и (—), т. е. *d* (dextrorotatory) — *правовращающий* и *l* (levorotatory) — *левовращающий* соответственно. Тем не менее рацемические формы до сих пор обозначаются как *d, l*-пара, или *d, l*-модификация. В таком контексте исключается двусмысленность.

связью этого заместителя с хиральным центром. Если при этом старшинство трех оставшихся заместителей убывает в направлении по часовой стрелке, это соот-

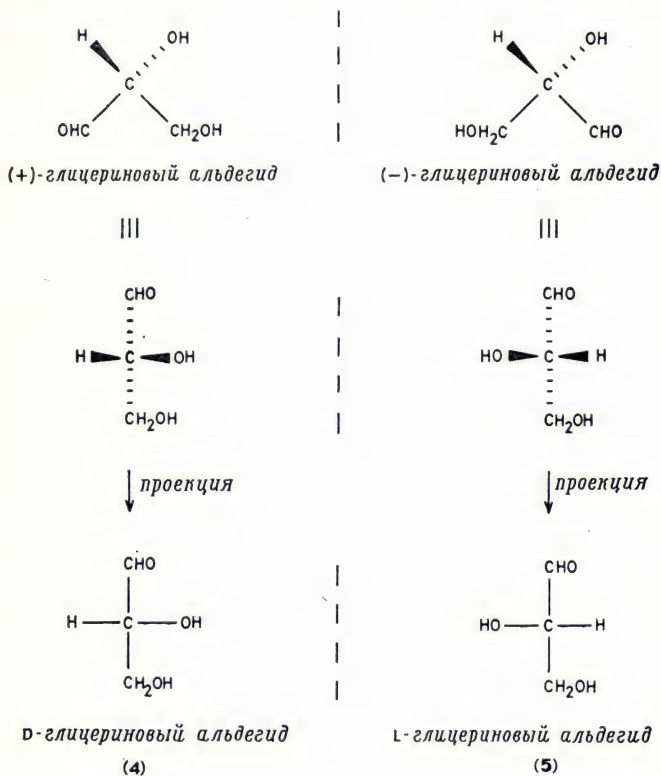


Рис. 2.6. Фишеровские проекционные формулы (+)- и (-)-глицериновых альдегидов.

ветствует абсолютной конфигурации (R). Убывание старшинства заместителей в направлении против часовой стрелки соответствует абсолютной конфигурации (S). Так, (+)-глицериновый альдегид (4) имеет (R)-конфигурацию, а (-)-глицериновый альдегид (5) — (S)-конфигурацию.



Знание правила Кана — Ингольда — Прелога полезно при обсуждении свойств симметрии структурно

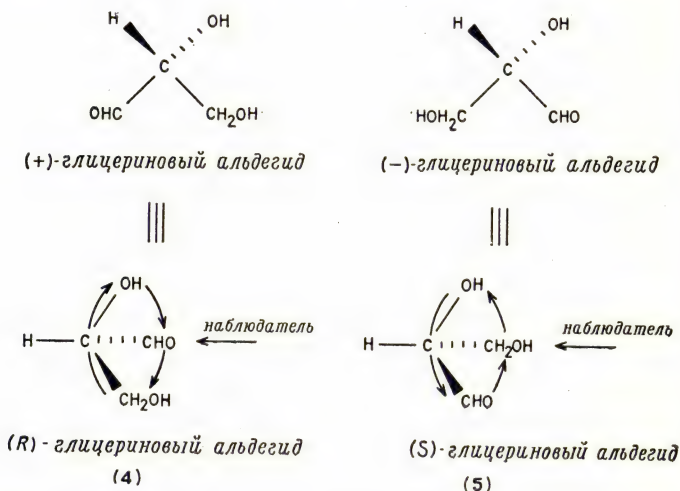


Рис. 2.7. Применение правила Кана—Ингольда—Прелога к (+)- и (-)-глицериновым альдегидам.

симметричных молекул, которые рассматриваются в следующем разделе.

## 2.5. СТРУКТУРНО СИММЕТРИЧНЫЕ АЦИКЛИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДЫ

Определение абсолютной конфигурации ациклических углеводных молекул с более чем одним хиральным атомом углерода встречает определенные трудности. Вначале мы изучим ациклические полиолы, или *альдиты*\*, с общей формулой  $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$  (при  $n = 2$  мы имеем *тетриты*, при  $n = 3$  — *пентиты*, при  $n = 4$  — *гекситы*, при  $n = 5$  — *гептиты* и т. д.). При четном  $n$  число хиральных конфигурационных изомеров составляет  $2^{n-1}$ , а число ахиральных кон-

\* Используется также термин *глициты*.

Таблица 2.3

## КОНФИГУРАЦИОННАЯ ИЗОМЕРИЯ АЛЬДИТОВ

Альдит	$n$	Число хиральных конфигурационных изомеров	Число мезо-изомеров	Общее число изомеров
Тетриты	2	2	1	3
Пентиты	3	2	2	4
Гекситы	4	8	2	10
Гептиты	5	12	4	16

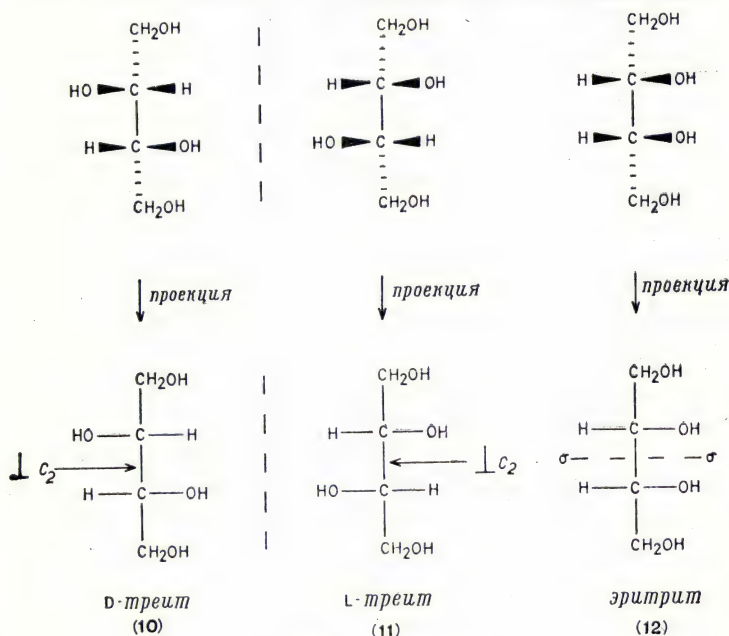


Рис. 2.8. Тетриты.

фигурационных изомеров, или мезо-изомеров\*, равно  $2^{(n-1)/2}$ . При нечетном  $n$  число хиральных конфигу-

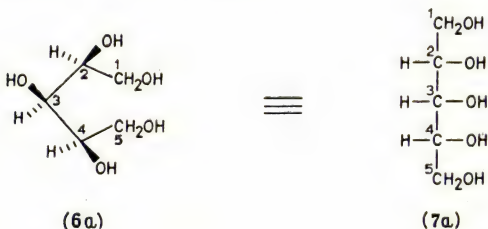
\* Термин мезо специально используется для обозначения ахиральных изомеров, если одновременно существуют и хиральные изомеры.

рационных изомеров составляет  $2^{n-1} - 2^{(n-1)/2}$ , а число мезо-изомеров равно  $2^{(n-1)/2}$  (табл. 2.3).

Существуют только три тетрита (рис. 2.8), из которых два (10 и 11) с симметрией  $C_2$ , и один (12) с симметрией  $C_s$ . В этом случае, как и вообще в ряду углеводов, углеродная цепь в фишеровской проекционной формуле нумеруется сверху вниз, а абсолютная конфигурация хирального атома с наибольшим номером определяет природу конфигурационного рода. Относительные конфигурации других хиральных атомов углерода указываются специальной приставкой\*. Например, приставка *трео* указывает на то, что гидроксилы в проекционной формуле Фишера\*\* расположены по разные стороны, а приставка *эритро*

\* При использовании обозначений D и L специальная приставка означает относительную конфигурацию, указывая на различие между двумя энантиомерами, т.е. между их абсолютными конфигурациями. Применение правила Кана — Ингольда — Прелога требует указания абсолютной конфигурации у каждого из хиральных атомов углерода, что позволяет использовать номенклатуру IUPAC. Например, D-треит по номенклатуре IUPAC и согласно правилу Кана — Ингольда — Прелога будет называться (2R, 3R)-2,3,4-триоксибутанол.

\*\* Написание фишеровских проекционных формул для молекул с двумя хиральными атомами углерода иллюстрируется рис. 2.8. В случае молекул с тремя и более хиральными атомами углерода на плоскость проектируется петлеобразная конформация с копланарными атомами углерода



Хотя фишеровская проекционная формула соответствует конформации с высокой симметрией, в разд. 3.3 будет показано, что на самом деле ациклические углеводные молекулы как в растворах, так и в кристаллическом состоянии существуют в виде *зигзагообразных* или *серповидных* конформеров.



указывает на то, что гидроксилы в проекционной формуле находятся по одну сторону. Для *мезо*-изомеров, таких, как эритрит (12), конфигурационные обозначения не требуются.

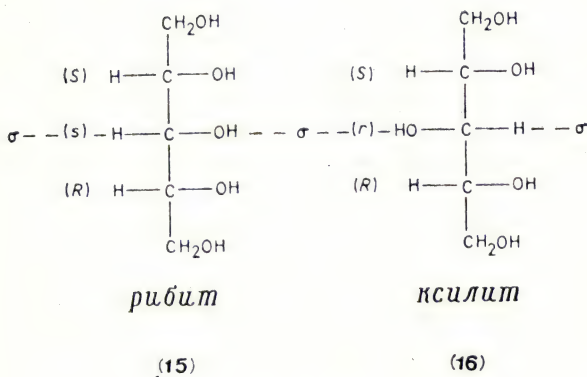
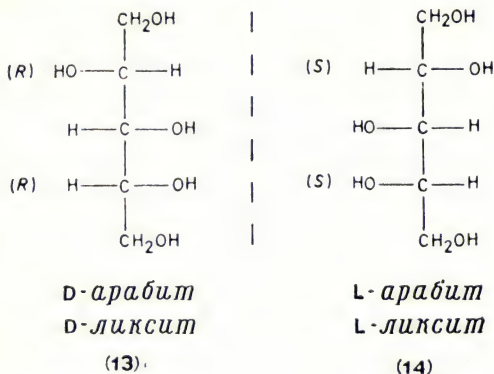


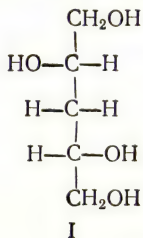
Рис. 2.9. Пентиты.

Существуют четыре пентита (табл. 2.3), фишеровские проекции которых показаны на рис. 2.9. Из них два пентита (13 и 14) энантиомерны и асимметричны, а два других (15 и 16) имеют симметрию  $C_s$ . Интересно, что как в *D*-арабите (13), так и в *L*-арабите

(14) \* атом углерода  $C_3$  не является хиральным. Это вызвано тем, что атомы  $C_2$  и  $C_4$  имеют одинаковые абсолютные конфигурации [(R) в энантиомере (13) и (S) в энантиомере (14)]. Поэтому две группы  $CH_2OHCHON$ , примыкающие к  $C_3$ , идентичны. Отсюда обмен любых двух лигандов при  $C_3$  приведет к молекуле, не отличимой от исходной, что доказывает ахиральность атома  $C_3$ \*\*. В случае рибита (15) и ксилита (16) две группы  $CH_2OHCHON(L)$ , примыкающие к  $C_3$ , имеют противоположные конфигурации. Атом  $C_3$  является, следовательно, хиральным, поскольку обмен любого из двух его лигандов означает взаимопревращение двух диастереомеров. Однако атом  $C_3$  лежит в плоскости  $\sigma$ , что представляет специальный случай хирального центра, называемого иногда *псевдоасимметрическим* атомом углерода [11]. Если применить правило [10] о том, что по старшинству  $L_R$  выше  $L_S$ , то абсолютная конфигурация при  $C_3$  в соединениях (15) и (16) будет обозначаться как

\* Если фишеровскую проекционную формулу D-арабита (13) (рис. 2.9) повернуть на  $180^\circ$  в плоскости (что допускается), то получится D-ликсит. Таким образом, D-арабит и D-ликсит — синонимы. То же, разумеется, справедливо и для энантиомера (14). Поэтому асимметричные альдиты имеют альтернативные фишеровские проекционные формулы и названия. [Согласно последнему проекту правил номенклатуры углеводов (см. IUPAC Information Bulletin No. 7, Carbohydrate Nomenclature, 1, 1968) предпочтение отдается названию, следующему первым в алфавитном порядке. — Прим. перев.]

\*\* Эту ситуацию можно рассмотреть по-другому. Изучение свойств симметрии 3-дезоксипроизводного (I) показывает, что два атома водорода при  $C_3$  эквивалентны относительно операции симметрии  $C_2$ . Следовательно, замена любого из них на гидроксильную группу даст одно и то же соединение.



(s) и (r) соответственно, подобно обозначениям (S) и (R) в случае обычных хиральных центров. Стоит отметить, что, если приставки *рибо* и *ксило* обозна-

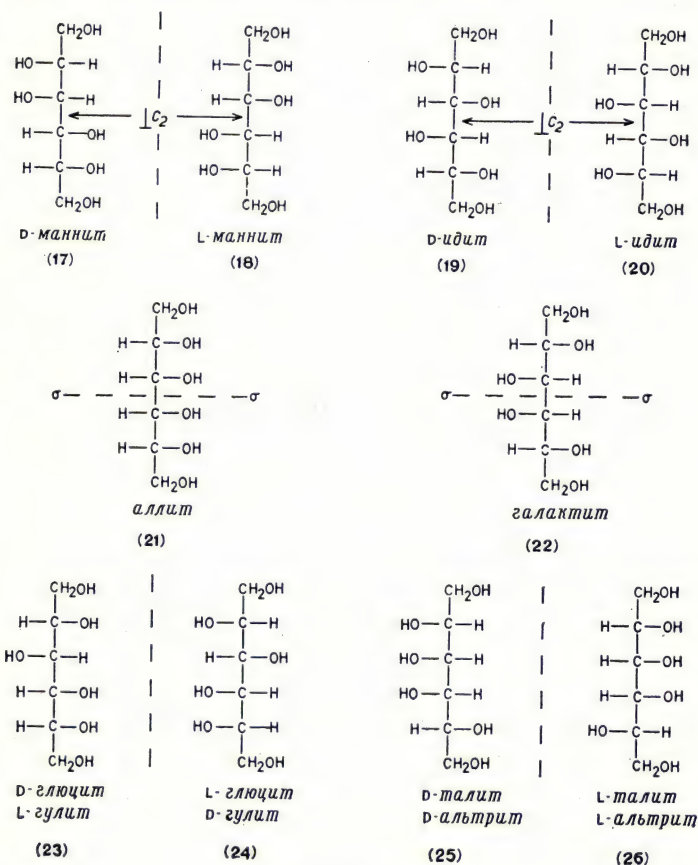


Рис. 2.10. Гекситы.

чают относительные конфигурации у трех хиральных атомов углерода, то приставками *арабино* и *ликсо* по существу указываются относительные конфигурации



только у двух хиральных атомов углерода в структурно симметричных молекулах\*.

Существует десять гекситов (табл. 2.3), фишеровские проекционные формулы которых изображены на рис. 2.10. Четыре гексита (17—20) имеют симметрию  $C_2$ , два (21 и 22) — симметрию  $C_s$ , а четыре других (23—26) асимметричны. Приставки *манно*, *идо*, *алло*, *галакто*, *глюко*, *гуло*, *тало* и *альтро* определяют относительные конфигурации у четырех хиральных атомов углерода. Асимметричные гекситы (23—26) имеют альтернативные фишеровские проекционные формулы и названия.

Из шестнадцати гептитов (табл. 2.3) четыре имеют симметрию  $C_s$ , а остальные двенадцать асимметричны. Читателю предлагается убедиться самостоятельно, что в четырех из двенадцати асимметричных изомеров атом  $C_4$  не является хиральным центром, а в четырех *мезо*-изомерах  $C_4$  является псевдоасимметрическим атомом углерода.

Другим важным классом структурно симметричных ациклических углеводов являются *альдаровые кислоты*\*\*, имеющие общую структурную формулу  $HOOC(CHON)_nCOOH$ . Их свойства симметрии те же, что и у соответствующих альдитов.

## 2.6. СТРУКТУРНО НЕСИММЕТРИЧНЫЕ АЦИКЛИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДЫ

При замене одной из оксиметильных групп в альдите на формильную получается структурно несимметричная ациклическая молекула, называемая *альдозой*. Таким образом, альдозы имеют общую структурную формулу  $ОНС(CHОН)_nCH_2ОН$  (при  $n = 1$  мы имеем *альдотриозы*, при  $n = 2$  — *альдотетрозы*, при  $n = 3$  — *альдопентозы*, при  $n = 4$  — *альдогексозы*, при  $n = 5$  — *альдогептозы* и т. д.). Число хираль-

---

\* Однако в структурно несимметричных молекулах приставки *арабино* и *ликсо* обозначают относительные конфигурации у трех хиральных атомов углерода.

\*\* Используются также термины *гликаровые кислоты* и *сахарные кислоты*.

ных конфигурационных изомеров составляет  $2^n$ , а число энантиомерных пар равно  $2^{n-1}$  (табл. 2.4). Конфигурация альдозы соответствует фишеровской проекционной формуле, в которой формильная группа находится сверху, а атомы углерода нумеруются сверху вниз. Абсолютная конфигурация хирального атома углерода с наибольшим номером определяет природу (d или l) конфигурационного ряда, а приставка (*трео*, *рибо*, *глюко* и т. д.) указывает на относительные конфигурации у других хиральных атомов углерода (ср. альдиты).

Таблица 2.4

## КОНФИГУРАЦИОННАЯ ИЗОМЕРИЯ АЛЬДОЗ

Альдоза	$n$	Число хиральных конфигурационных изомеров	Число энантиомерных пар (d, l-пар)
Триозы	1	2	1
Тетрозы	2	4	2
Пентозы	3	8	4
Гексозы	4	16	8
Гептозы	5	32	16

Полезно рассмотреть взаимосвязь между альдозами и альдитами с точки зрения свойств симметрии последних. Классификация альдитов согласно их свойствам симметрии приводит к следующим выводам:

1. Альдиты с симметрией  $C_2$  имеют эквивалентные оксиметильные группы. Поэтому замена каждой из них на формильную группу приводит к одной и той же альдозе, как показано на рис. 2.11 на примере d-треита (10).

2. Альдиты с симметрией  $C_s$  имеют энантиотопные оксиметильные группы. Поэтому замена в таких альдитах (ср. глицерин) каждой из оксиметильных групп на формильную приводит к энантиотопным альдозам, как показано на рис. 2.12 для ксилита (16).

3. Альдиты, которые являются асимметричными (т. е. принадлежат к точечной группе  $C_1$ ), имеют

диастереотопные оксиметильные группы. Поэтому замена каждой оксиметильной группы в таких альдитах

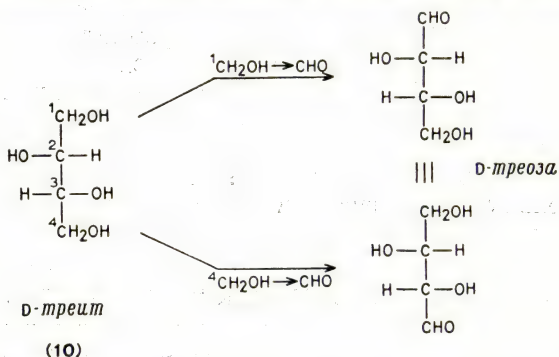


Рис. 2.11. Альдозы, производные альдитов с  $C_2$ -симметрией, например треита (10).

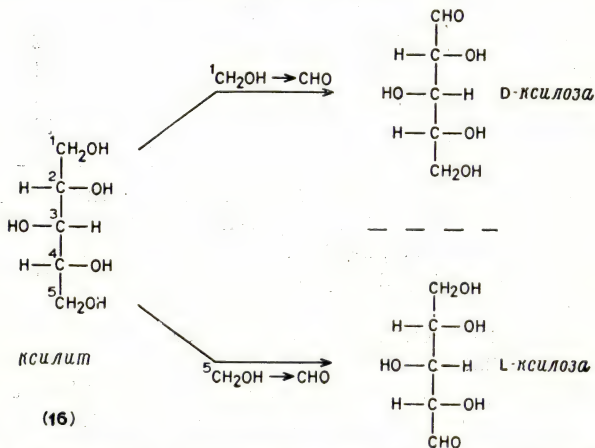


Рис. 2.12. Альдозы, производные альдитов с  $C_3$ -симметрией, например ксилита (16).

на формильную приводит к диастереомерным альдозам, как показано на рис. 2.13 для *D*-глюцита (23).

Связь альдоз с альдитами, основанная на симметрии, представлена на рис. 2.14. Именно такая корре-



ляция между альдозами и их структурно симметричными ациклическими производными помогла Фишеру установить относительные конфигурации всех гексоз [9, 12].

Если в альдитах группу  $\text{CHON}$  при  $\text{C}_2$  заменить на карбонильную, получают структурно несимметричные молекулы общей формулы

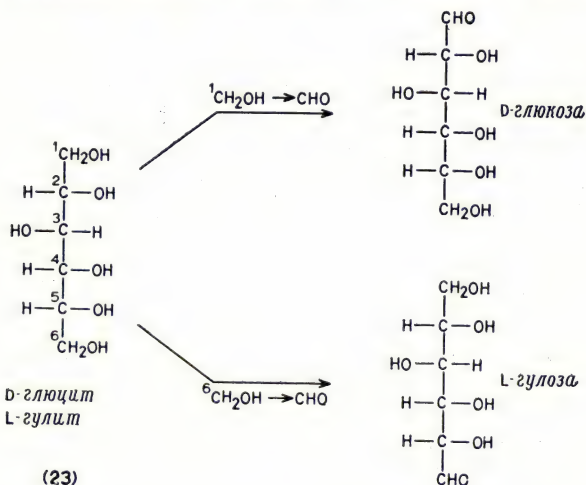


Рис. 2.13. Альдозы, производные асимметричных альдитов, например D-глюцита (23).

$\text{HOCH}_2\text{CO}(\text{CHON})_n\text{CH}_2\text{OH}$ , называемые *кетозами*. При  $n = 3$  мы имеем *кетогексозы*, общее число которых составляет  $2^3$ , или 8. Их фишеровские проекционные формулы показаны на рис. 2.15 наряду с систематическими и тривиальными названиями (последние указаны в скобках). Восстановление кетоз приводит к образованию нового хирального центра, причем два образующихся диастереомерных гексита отличаются конфигурацией только у одного хирального центра. Такие гекситы называются *эпимерами* \*.

\* Изомеризация, приводящая к изменению конфигурации только у одного хирального центра, называется *эпимеризацией*.

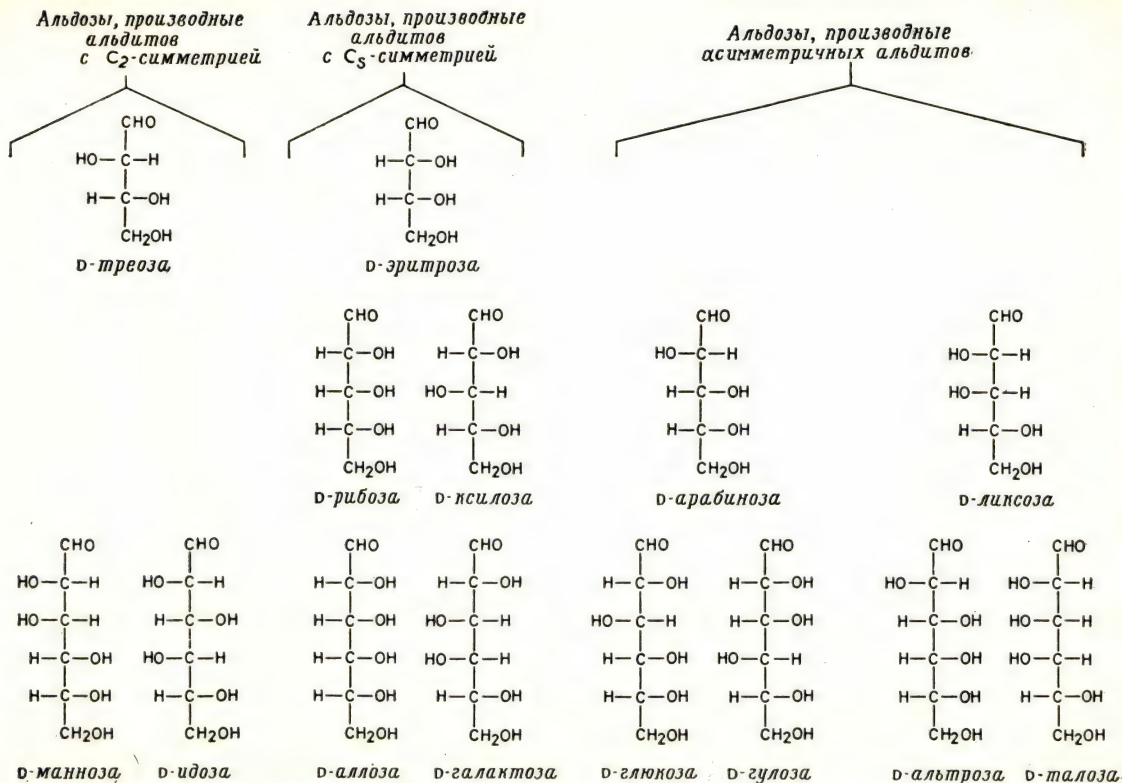
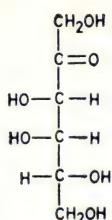
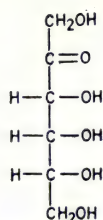


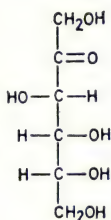
Рис. 2.14. Корреляция между альдозами и альдитами, основанная на симметрии.



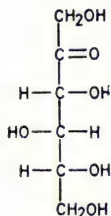
*D-ликсогексулоза*  
(*D-тагатоza*)



*D-рибогексулоза*  
(*D-псиноза*)



*D-арабиогексулоза*  
(*D-фруктоза*)



*D-ксилогексулоза*  
(*D-сорбоза*)

Рис. 2.15. Кетогексозы.

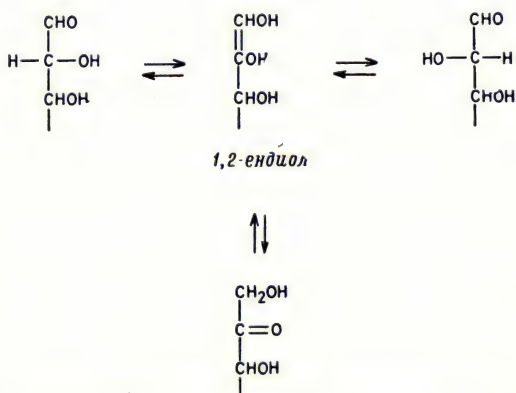


Рис. 2.16. Взаимопревращения альдоз, эпимерных по  $\text{C}_2$ , и соответствующих структурно изомерных кетоз, катализируемые основаниями.



В слабоосновных водных растворах любая альдоза (например, глюкоза) превращается через промежуточный ендиол в альдозу, эпимерную по  $C_2$  (например, в маннозу), и в соответствующую структурно изомерную кетозу (например, во фруктозу), как показано на рис. 2.16. Эти превращения обратимы, но из-за значительных побочных реакций равновесие фактически никогда не устанавливается.

## 2.7. ЛАКТОЛЫ

При смешивании некоторых альдегидов со спиртами выделяется теплота. Имеются доказательства [13], что при этом 1 моль альдегида почти количественно реагирует с 1 молекул спирта, образуя *полуацеталь* (рис. 2.17). Например, теплота растворения газообразного формальдегида в метиловом спирте при  $23^\circ\text{C}$  составляет 15 ккал на 1 моль формальдегида [14]. Хотя положение равновесия между полуацеталем и его предшественниками зависит от размеров заместителя при формильной группе, известно, что производные *аль- $D$ -галактозы* [15] и *аль- $D$ -галактуроновой кислоты* [16]\* образуют с рядом спиртов устойчивые полуацетали.

Интересно рассмотреть с точки зрения симметрии характер сторон плоскости альдегидной группы  $\text{H}-\text{C}=\text{O}$  в альдегиде при его реакции со спиртом, приводящей к полуацеталю. На основании симметрии  $\text{C}_{2v}$  стороны, находящиеся над и под плоскостью группы  $\text{H}-\text{C}=\text{O}$  в формальдегиде, являются *эквивалентными*, и поэтому присоединение спирта, например метилового, с любой стороны приведет к *одному и тому же* полуацеталю (рис. 2.17, а). В альдегидах с симметрией  $\text{C}_s$ , например в ацетальдегиде, эти стороны являются *энантиотопными*, и поэтому присоединение

---

\* *Уроновая кислота* — это альдоза, в которой оксиметильная группа заменена на карбоксильную. Отметим также, что при замене формильной группы альдозы на карбоксильную мы имеем *альдоновую кислоту*. Соответствующие лактоны, образующиеся в ряде случаев из этих кислот, называются *уронолактонами* и *альдонолактонами* соответственно.

ахирального спирта, такого, как метиловый, приведет к двум *энантиомерным* полуацеталам (рис. 2.17, б). Если альдегид асимметричен, стороны над и под плоскостью группы  $\text{H}-\text{C}=\text{O}$  являются *диастереотопными*

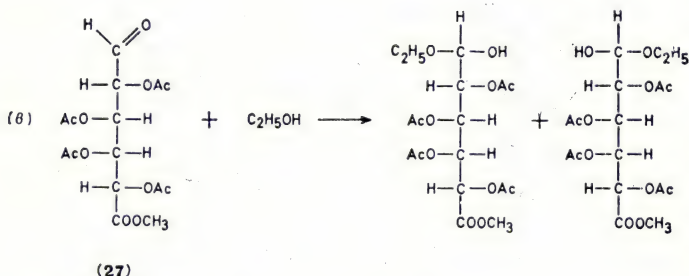
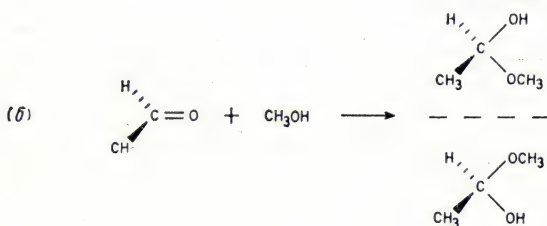
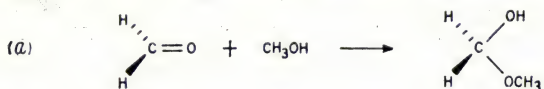


Рис. 2.17. Образование полуацеталей из альдегидов с эквивалентными (а), энантиотопными (б) и диастереотопными (в) сторонами.

и присоединение спирта приведет в этом случае к двум *диастереомерным* полуацеталам. Так, два диастереомерных полуацетала (рис. 2.17, в) метилового эфира (27) аль-2,3,4,5-тетра-О-ацетил- $\beta$ -галактуроно-вой кислоты были получены в кристаллической форме.

Ввиду склонности альдегидов к образованию полуацеталей не удивительно, что определенные оксиальдегиды и оксикетоны способны образовывать циклические полуацетали и, следовательно, проявлять структурную изомерию в виде ациклических и циклических форм. Действительно, как 4-оксибутаналь (28),

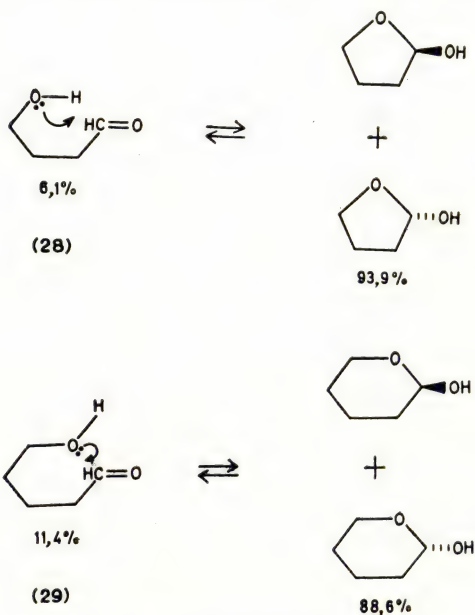


Рис. 2.18. Образование лактолов.

так и 5-оксипентаналь (29) существуют в основном [17] в виде циклических полуацеталей, часто называемых *лактолами*. Поскольку оба оксиальдегида обладают симметрией  $C_s$  (ср. рис. 2.17, б), они существуют в равновесии со своими энантимерными лактолами (рис. 2.18).

Асимметричные альдозы и кетозы не только образуют диастереомерные лактолы, но и проявляют структурную изомерию в виде различных размеров

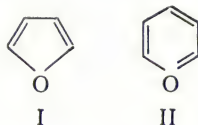


лактольных колец. Пяти- и шестичленные лактольные кольца образуются [17] легко, однако другие лактольные кольца не столь устойчивы. В случае моноциклических углеводных производных шестичленные лактольные кольца обычно устойчивее пятичленных. Сахар с пятичленным лактольным кольцом называется *фуранозой*, а с шестичленным — *пиранозой* \*.

По данным полярографических измерений [19] в водном растворе D-глюкозы при равновесии и  $\text{pH} \sim 6,9$  содержится лишь 0,0026% альдегидной формы \*\*. Хотя содержание фуранозных форм в водном растворе глюкозы при равновесии невелико [20], аль-D-глюкоза (30) на рис. 2.19 показана в равновесии с диастереомерными фуранозами (31 и 32) и диастереомерными пиранозами (33 и 34). Такие диастереомеры, различающиеся *лишь* по конфигурации при  $\text{C}_1$ , называются *аномерами* \*\*\*.

Хотя наиболее распространенными лактольными формами являются фуранозы и пиранозы, при определенном замещении гидроксильных групп в альдозе или кетозе могут образоваться семичленные лактольные формы, так называемые *септанозы*. Так, 2,3,4,5-тетра-O-метил-D-глюкоза в водном и хлороформном

\* Эти названия введены Хеуорсом [18], предложившим относить пятичленные лактольные кольца к фурану (I), а шестичленные — к пирану (II)



Теперь эти названия применяются в чисто оперативном смысле и могут относиться к лактольным кольцам с другими гетероатомами.

\*\* Причины столь низкой концентрации альдегидной формы D-глюкозы в сравнении с концентрациями 4-оксибутанала (28) и 5-оксипентанала (29) при равновесии с их лактолами обсуждаются в гл. 3 и 5.

\*\*\* Изомеризация, сопровождаемая изменением конфигурации при  $\text{C}_1$ , так называемом *аномерном центре*, обычно называется *аномеризацией*.

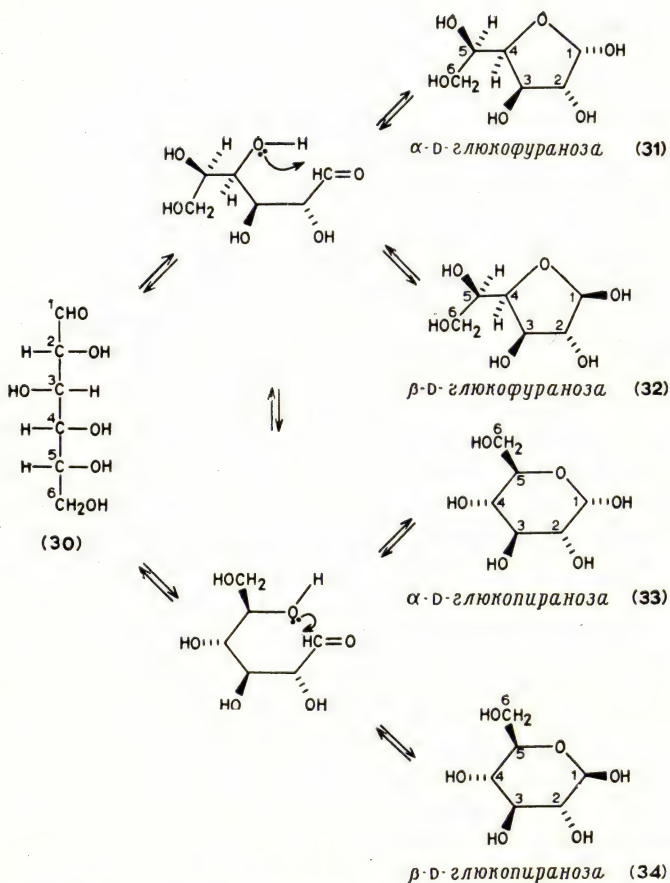
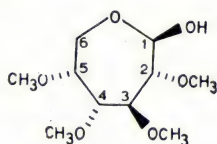


Рис. 2.19. Некоторые из возможных структурных и конфигурационных изомеров, присутствующих в водном растворе D-глюкозы.

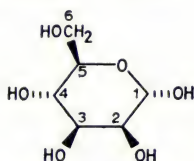
растворах частично существует [21] в виде одной из септанозных форм (35).



2,3,4,5-тетра-О-метил-  
 $\beta$ -D-глюкосептаноза

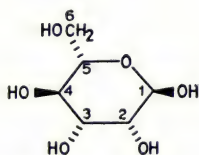
(35)

Если сахар D-ряда в циклической форме ориентировать таким образом, чтобы при рассмотрении



$\alpha$ -D-маннопираноза

(36)



$\alpha$ -L-маннопираноза

(37)

Рис. 2.20. Энантиомерные  $\alpha$ -маннопиранозы.

кольца сверху порядковые номера кольцевых атомов углерода возрастали по часовой стрелке, то  $\alpha$ -аномер будет иметь гидроксильную группу при  $C_1$  снизу от плоскости кольца, а  $\beta$ -аномер — сверху от плоскости кольца (рис. 2.19). Для сахаров L-ряда это определе-



ние будет обратным, так что, например, энантиомер  $\alpha$ -D-маннопиранозы (36) становится  $\alpha$ -L-маннопиранозой (37) (рис. 2.20). Символы  $\alpha$  и  $\beta$ , используемые

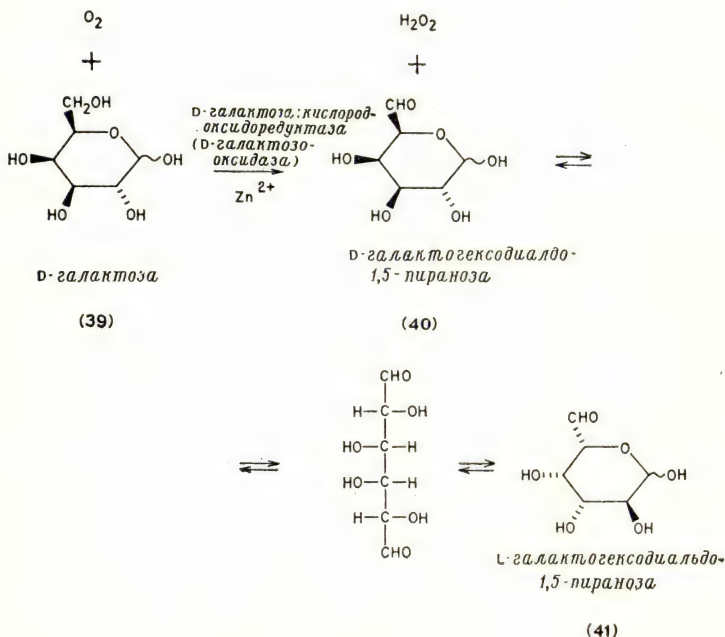
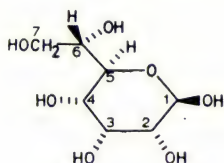


Рис. 2.21. D, L-Галактогексодиальдоза.

для обозначения конфигурации при  $C_1$ , зависят от абсолютной конфигурации при  $C_5^*$ . Например, гепто-

\* Из этого следует следующее более принятое определение: в  $\alpha$ -аномере конфигурации гидроксильных групп при  $C_1$  и кольцевом хиральном атоме углерода с наибольшим порядковым номером одинаковы, а в  $\beta$ -аномере противоположны. Это определение справедливо для пираноз. Фуранозы и пиранозы с одинаковой конфигурацией при  $C_1$  имеют одинаковый аномерный символ. — Прим. перев.

пираноза (38) является *L*-глицеро- $\beta$ -D-алло-гептопиранозой\*.



*L*-глицеро- $\beta$ -алло-  
гептопираноза

(38)

Наконец, рассмотрим пример структурной циклическо-ациклической изомерии, приводящей к образованию эквимольярной смеси энантиомеров. Это явление наблюдается [22] при ферментативном окислении *D*-галактозы (39) при  $C_6$  в присутствии *D*-галактоза: кислород-оксидоредуктазы (*D*-галактозооксидазы) (рис. 2.21). В этом случае сначала образуется *D*-галактогексодиальдо-1,5-пираноза (40), изомеризующаяся далее через ациклическую форму с  $C_8$ -симметрией в *L*-галактогексодиальдо-1,5-пиранозу (41). Такая эквимольярная смесь энантиомеров носит название *d,l*-пары, *d,l*-модификации или *рацемической формы*, а процесс, приводящий к ее образованию, называется *рацемизацией*\*\*.

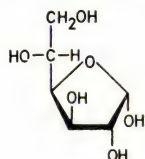
## 2.8. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОРМУЛЫ

В этой книге для изображения циклических углеводов используются перспективные формулы,

\* Приставки *глицеро* и *алло* определяют относительные конфигурации при  $C_6$  и при  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  и  $C_5$  соответственно. Обозначения *D* и *L* устанавливают абсолютную конфигурацию при  $C_5$  и  $C_6$  соответственно.

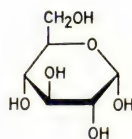
\*\* Рацемизация является необратимым процессом, поскольку образование *d,l*-пары облегчается энтропией смешения, равной  $R \ln 2$  (см. разд. 3.3.1).

предложенные Миллсом [23] \*. При этом кольцо (или кольца) проектируется на плоскость бумаги, а ориентация заместителей вверх или вниз от плоскости кольца (или колец) указывается сплошными и пунк-



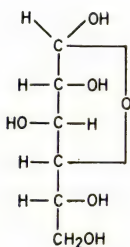
$\alpha$ -D-глюкофураноза

(31a)



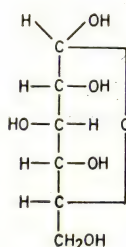
$\alpha$ -D-глюкопираноза

(33a)



$\alpha$ -D-глюкофураноза

(31b)



$\alpha$ -D-глюкопираноза

(33b)

Рис. 2.22. Перспективные формулы Хеурса (31a и 33a) и фишерские проекционные формулы (31b и 33b).

тирными линиями соответственно. Хотя такие перспективные формулы можно произвольно вращать в плоскости бумаги, в этой книге фуранозы и пиранозы

\* Всюду, где возможно, для изображения циклических соединений будут использоваться конформационные формулы, если известно, что данное соединение существует преимущественно в виде одного конформера. Однако при наличии конформационной мобильности и для указания только структуры и конфигурации в этой главе и далее будут использоваться перспективные формулы.



по возможности будут изображаться с одинаковой ориентацией, показанной на рис. 2.19. Эти перспективные формулы очень полезны с точки зрения однотипного изображения структуры и конфигурации как углеводов, так и других циклических природных соединений, например стероидов, терпеноидов и алкалоидов. Более того, как указал Миллс [23], альтернативные перспективные формулы Хеурса [18], изображающие кольцо под прямым углом к плоскости бумаги с заместителями вверх и вниз от плоскости кольца, пригодны для изображения только моноциклических, а также немногих простых полициклических систем. И все же они широко используются в химии углеводов. В прошлом для изображения циклических соединений использовали также фишеровские проекционные формулы, однако в современной литературе они встречаются не очень часто.

Примеры перспективных формул Хеурса (31а и 33а) и фишеровских проекционных формул (31б и 33б) приведены на рис. 2.22. Таким образом, способ изображения, принятый в этой книге, не мешает читателям ознакомиться с другими способами изображения структуры и конфигурации углеводов.

## 2.9. ГОМОМОРФНЫЕ САХАРА

Альдозы и кетозы часто называют *свободными* или *восстанавливающими сахарами*\*. Иногда употребляют название *гликозы*. Восстанавливающие сахара с пятью и более атомами углерода, которые имеют одинаковые конфигурации у кольцевых атомов углерода пиранозного кольца, часто обладают сходными физическими, химическими и фермент-субстратными свойствами и называются *гомоморфными сахарами* или *гомоморфами*.

На рис. 2.23 показано, что альдопенто-, альдогексо- и кетогексопиранозы можно разделить на восемь

---

\* Последнее название обусловлено способностью альдоз и кетоз восстанавливать щелочной раствор сульфата меди(II) (реактив Фелинга).

гомоморфных групп (1А, 1Б, 2А, 2Б, 3А, 3Б, 4А и 4Б)\*. Эти группы объединены в четыре пары, поскольку альдогексопиранозы, отличающиеся лишь

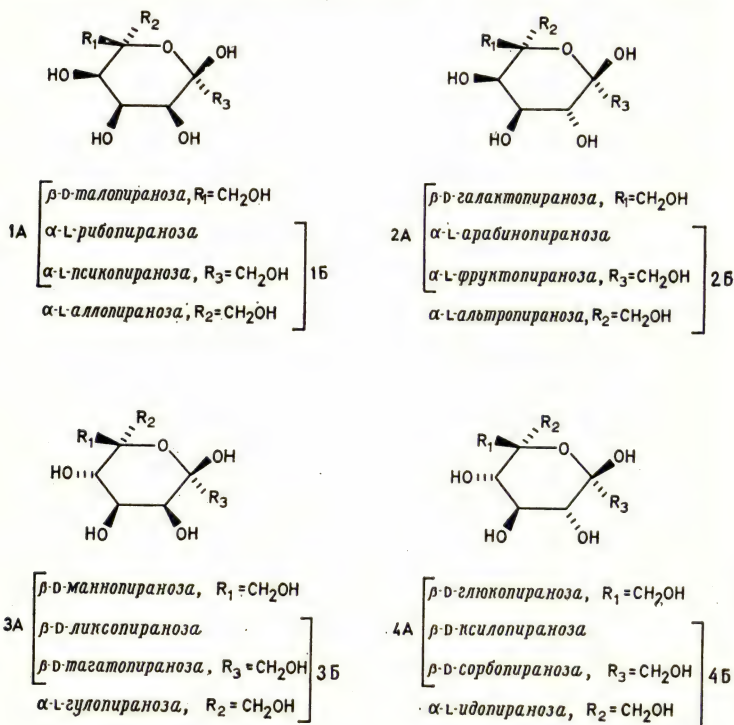


Рис. 2.23. Четыре пары групп гомоморфных пираноз. При отсутствии указания  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3 = \text{H}$ .

конфигурацией при  $\text{C}_5^{**}$ , родственны соответствующим альдопентопиранозам и кетогексопиранозам. Если эти сахара классифицировать на основе одинаковой

\* При классификации этих гомоморфов учитывался только один аномер. С учетом второго аномера число групп гомоморфов удваивается.

\*\* Например,  $\beta\text{-D-талопираноза}$  и  $\alpha\text{-L-аллопираноза}$  в паре 1А, 1Б (рис. 2.23). — Прим. перев.

конфигурации при углеродных атомах в фуранозном кольце, то получаются только четыре группы (1, 2,

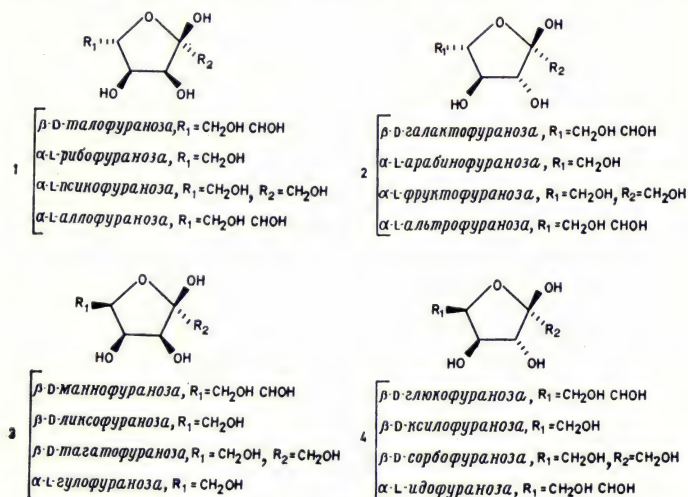


Рис. 2.24. Четыре гомоморфных фураноз.

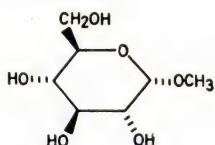
3 и 4 на рис. 2.24) гомоморфов\*, соответствующие четырем парам в пиранозной серии.

## 2.10. ГЛИКОЗИДЫ И ГЛИКОЗИДНЫЕ АНГИДРИДЫ

В присутствии кислого катализатора и спирта восстанавливающие сахара образуют смешанные циклические ацетали, называемые *гликозидами*. Так, при обработке D-глюкозы раствором хлористого водорода в сухом метиловом спирте наряду с другими продуктами образуются метил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид (42) и метил- $\beta$ -D-глюкопиранозид (43). Заместитель при  $\text{O}_1$

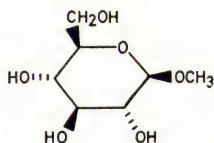
\* В этом случае также учитывается только один аномер. Рассмотрение второго аномера приводит к удвоению числа групп.

(в данном случае метильная группа) называется *агликоном*.



метил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид

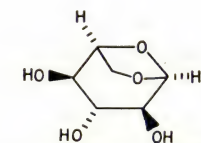
(42)



метил- $\beta$ -D-глюкопиранозид

(43)

В присутствии кислого катализатора восстанавливающие сахара могут также подвергаться внутримолекулярной конденсации с образованием внутренних гликозидов, или *гликозидных ангидридов*. Так, например, в слабокислых растворах D-идоза частично превращается в 1,6-ангидро- $\beta$ -D-идопиранозу (44) (разд. 5.6).



1,6-ангидро- $\beta$ -D-идопиранозид

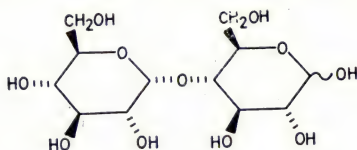
(44)

## 2.11. ОЛИГОСАХАРИДЫ

Восстанавливающие сахара, гликозиды, гликозидные ангидриды, а также производные этих соединений относятся к *моносахаридам*. Когда агликоном является другая моносахаридная единица, соответствующий димерный продукт называется *дисахаридом*. Дисахариды подразделяются далее на *восстанавливающие* (наличие лактольной гидроксильной группы) и *невосстанавливающие* (отсутствие лактольной гидроксильной группы). Как 4-O- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-D-глюкоза (мальтоза, 45), так и 4-O- $\beta$ -D-глюкопиранозил-D-глюкоза (целлобиоза, 46) являются восстанавли-

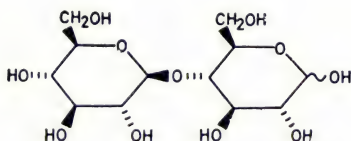


ливающими дисахаридами, которые отличаются друг от друга лишь аномерной конфигурацией невосста-



мальтоза

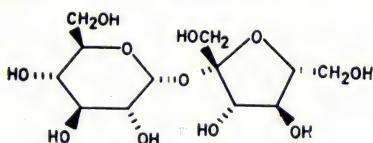
(45)



целлобиоза

(46)

навливающего остатка D-глюкозы. Мальтоза содержит  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -гликозидную связь, а целлобиоза —  $\beta(1 \rightarrow 4)$ -гликозидную связь. В  $\alpha$ -D-глюкопиранозил- $\beta$ -D-фруктофуранозиде (сахароза, 47) лактольные

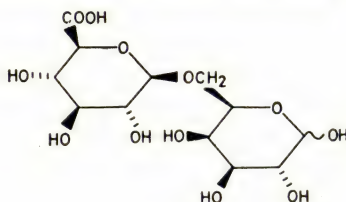


сахароза

(47)

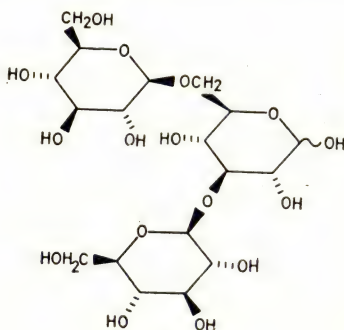
гидроксильные группы каждого моносахаридного остатка участвуют в образовании гликозида, и, следовательно, этот дисахарид является невосстанавливающим. Если остаток уроновой кислоты связан гликозидной связью с нейтральной моносахаридной единицей, как, например, в 6-O- $\beta$ -D-глюкопиранозилуроно-

вая кислота-D-галактозе (48), такой кислый дисахарид обычно называют *альдобиуроновой кислотой*.



(48)

Следующие гомологи — *трисахариды*, помимо восстанавливающих и невосстанавливающих, могут быть также *разветвленными* или *линейными* \*. Примером разветвленного трисахарида служит O-β-D-глюкопиранозил-(1 → 6)-O-[β-D-глюкопиранозил-(1 → 3)]-D-глюкоза (49), хотя можно представить и линейную комбинацию этих моносахаридных остатков.



(49)

Дисахариды, трисахариды и высшие гомологи примерно до декасахаридов часто называют *олигосахаридами*.

\* Восстанавливающий трисахарид называется *разветвленным*, если каждый из двух невосстанавливающих остатков моносахаров связан гликозидной связью с остатком восстанавливающего сахара. В *линейном* трисахариде остатки моносахаров связаны друг с другом гликозидными связями по типу «голова к хвосту».

## 2.12. ПОЛИСАХАРИДЫ

Углеводные полимеры, состоящие из моносахаридных единиц, связанных гликозидными связями, называются *полисахаридами*. Если полисахарид состоит из одного вида моносахаридных единиц, он называется *гомополисахаридом*, если из нескольких видов — *гетерополисахаридом*.

Структурные и конфигурационные свойства полисахаридов определяют их *первичную структуру*. Другими словами, знание первичной структуры полисахаридов включает сведения о его строении и конфигурациях хиральных атомов в моносахаридных остатках, составляющих полисахаридные цепи\*.

Прежде чем перейти к обсуждению первичной структуры некоторых полисахаридов, остановимся на понятии полидисперсности [26], имеющем отношение к выделению полисахаридов. Имеются все основания предполагать, что полисахариды, образующиеся при биосинтезе, вряд ли состоят из абсолютно идентичных молекул. Вариации молекулярной архитектуры отражаются как на их физических, так и химических свойствах.

В синтетической химии полимеров принято различать моно- и полидисперсные препараты, причем этот критерий можно распространить [26] и на природные полимеры, в том числе и на полисахариды. Если препарат состоит из идентичных молекул, говорят, что он *монодисперсен*. Иными словами, *все возможные* физические и химические свойства монодисперсных полисахаридов не подвержены никаким вариациям, как показано на рис. 2.25, а. Если же часть молекул препарата проявляет отклонение от данных физических и химических свойств, то получается кривая

---

\* Термин *цепь* часто используют для описания линейных фрагментов, в которых моносахаридные остатки связаны гликозидными связями по типу «голова к хвосту». Полисахариды могут быть линейными и разветвленными. В этом смысле термины *линейный* и *разветвленный* используются только на уровне первичной структуры (ср. определение линейных и разветвленных трисахаридов), исключая конформацию полисахарида.

распределения (рис. 2.25, б), характерная для *полидисперсного* полимера. Если препарат содержит два или более монодисперсных полимера (рис. 2.25, в) или если кривая распределения по любому измеримому свойству имеет два или несколько пиков (рис. 2.25, г),

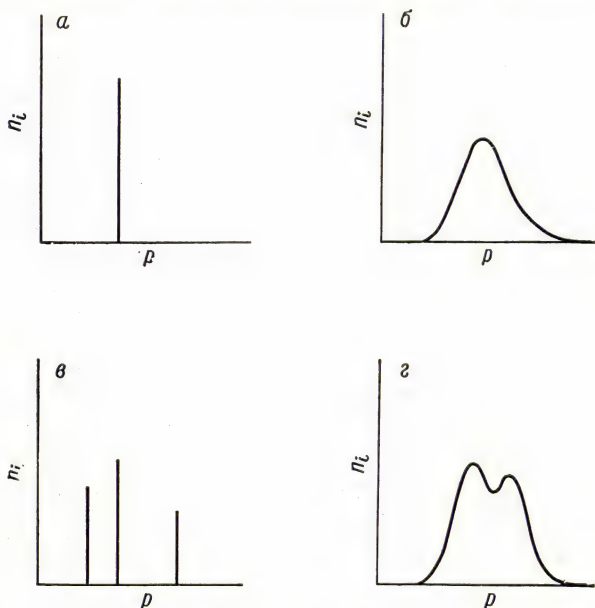


Рис. 2.25. Некоторые типичные кривые распределения [26].

$n_i$  — число молекул, имеющих величину  $p$  какого-либо физического или химического свойства, для монодисперсных (а), полидисперсных (б) и гетерогенных (в и г) препаратов.

то полимер называется *гетерогенным*\*. До сих пор ни один из природных полисахаридов не был выделен в монодисперсном виде.

Можно предположить, что полидисперсность обусловлена деградацией полисахаридов в процессе их выделения из природных источников. Однако совре-

\* Термин *гомогенный* часто используют для описания полидисперсного препарата.



менные данные [26] позволяют считать полидисперсность следствием того, что биосинтез полисахаридов контролируется генетически в меньшей степени, чем биосинтез белков. Биосинтез полисахаридов является генетически контролируемым лишь в том смысле, что под первичным генетическим контролем находится синтез ферментов, участвующих затем в биосинтезе полисахаридов. В результате неизбежны нарушения молекулярной архитектуры синтезируемых молекул, особенно в случае гетерополисахаридов\*.

Одним из проявлений полидисперсности полисахаридных препаратов является неоднозначность их молекулярного веса. Поэтому для данного полисахарида можно определить лишь средний молекулярный вес. Существуют различные способы [28] определения молекулярного веса и его усреднения.

Первичная структура гликогена, резервного полисахарида животных, представляет разветвленный глюкан (т. е. полимер глюкозы), цепи которого содержат в среднем около двенадцати остатков D-глюкозы, соединенных  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -связями, и образуют сильно разветвленную древовидную структуру. Точки ветвления включают  $(1 \rightarrow 6)$ -гликозидные связи, также имеющие  $\alpha$ -конфигурацию. В зависимости от положения в молекуле выделяют А-цепи, В-цепи и С-цепи (рис. 2.26). Следует осознать, что в любом препарате гликогена длина цепей, состоящих из остатков D-глюкозы, соединенных  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -связями, а также положения точек ветвления типа  $\alpha(1 \rightarrow 6)$  в этих цепях подвержены случайным вариациям. Далее, если считать, что число теоретически возможных различных молекул гликогена в препарате с молекулярным весом  $10^7$  превышает  $10^{2000}$  [26], легко понять, что любой образец гликогена является полидисперсным и в физическом, и в химическом аспектах.

Цепи некоторых линейных гетерополисахаридов имеют регулярную первичную структуру\*\*. состоящую

\* Это лишь предположение. Строго говоря, мы не знаем, нарушается ли при этом порядок сочетания *между* молекулами или структура *самых* молекул [27].

\*\* Такие полисахариды иногда называют *регулярными*.

из повторяющихся звеньев. Такая регулярность свойственна полисахаридам животного и бактериального происхождения. Так, выделением альдотетрауроновой кислоты, а именно О-β-D-глюкопиранозилуруновой кислоты-(1 → 4)-О-β-D-глюкопиранозил-(1 → 4)-О-α-D-глюкопиранозил-(1 → 4)-галактозы, было установлено

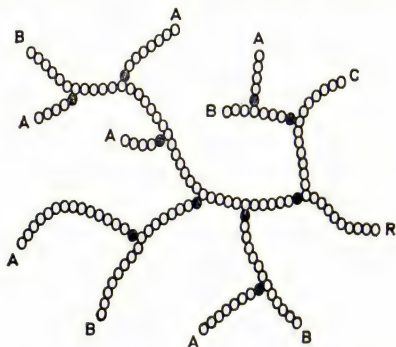
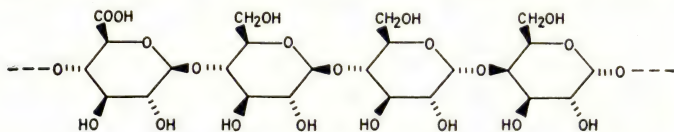


Рис. 2.26. Схема первичной структуры гликогена.

○ остаток D-глюкозы с α (1 → 4)-связью; ● остаток D-глюкозы с α (1 → 6)-связью; R — восстанавливающий остаток глюкозы. А-цепи присоединены к В-цепям связями α (1 → 6). В-Цепи обозначены так потому, что они несут А-цепи (одну на молекулу). С-Цепи (одна на молекулу) заканчиваются восстанавливающими остатками и несут В-цепи и реже А-цепи.

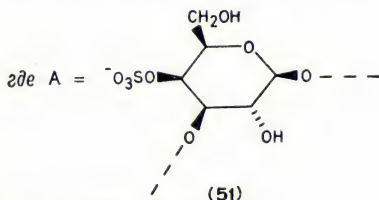
[29], что повторяющимся звеном в специфическом полисахариде пневмококков типа VIII является фрагмент (50)\*. Однако регулярность первичной структуры не всегда столь очевидна. Например, в некото-



(50)

\* Поскольку этот полисахарид имеет высокую положительную величину удельного вращения ( $[\alpha]_D +121^\circ$ ), гликозидным связям (1 → 4) между остатками D-галактозы и D-глюкуроновой кислоты была ориентировочно приписана [29] α-конфигурация (разд. 4.7).

рых линейных гетерополисахаридах, выделенных из морских водорослей, повторяющийся тип первичной структуры замаскирован [30]. Так, каррагинин, который можно экстрагировать водой из некоторых красных морских водорослей, часто представляет смесь



а B может быть следующим:

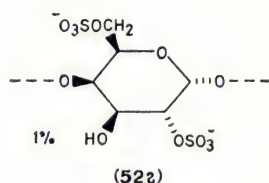
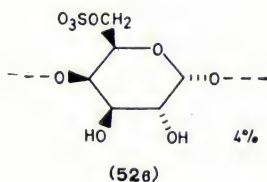
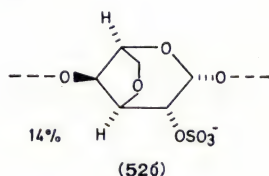
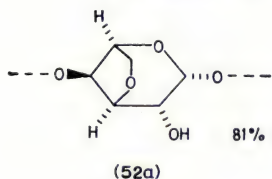


Рис. 2.27. Первичная структура  $\kappa$ -каррагинина.

нескольких полисахаридов. Один из ее компонентов,  $\kappa$ -каррагинин, как раз и обладает такой первичной структурой, основанной на альтернирующей последовательности (рис. 2.27) 3-О-замещенных остатков О-4-сульфато- $\beta$ -D-галактопиранозы (51) и 4-О-замещенных остатков  $\alpha$ -D-галактопиранозы. Последние присутствуют в виде 3,6-ангидрида (52a, 81%),

3,6-ангидро-2-сульфата (52б, 14%), 6-сульфата (52в, 4%) и 2,6-дисульфата (52г, 1%). Каррагинины обладают интересными конформационными свойствами, которые будут обсуждены в разд. 3.6.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mislow K.*, Introduction to Stereochemistry, Benjamin, New York, 1966.
2. *Cotton F. A.*, Chemical Application of Group Theory, Wiley-Interscience, New York, 1963.
3. *Мислоу К., Рабан М.*, в книге «Избранные проблемы стереохимии», «Мир», М., 1970, стр. 7.
4. *Hanson K. R.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 2731 (1966).
5. *Hirshmann H.*, in «Comprehensive Biochemistry», Vol. 12, ed. Florkin M., Stotz E. H., Elsevier, Amsterdam, 1964, p. 236.
6. *Bijvoet J. M., Peerdeman A. F., Van Bommel A. J.*, Nature, **168**, 271 (1951).
7. *Hudson C. S.*, Advan. Carbohydrate Chem., **3**, 1 (1948).
8. *Fischer E.*, Ber., **40**, 102 (1907).
9. *Илиел Э.*, Стереохимия соединений углерода, «Мир», М., 1965.
10. *Cahn R. S., Ingold C. K., Prelog V.*, Experientia, **12**, 81 (1956); *Cahn R. S.*, J. Chem. Educ., **41**, 116 (1964); *Cahn R. S., Ingold C. K., Prelog V.*, Angew. Chem., Int. Ed., **5**, 385 (1966).
11. IUPAC 1968 Tentative Rules, Section E, Fundamental Stereochemistry, Information Bulletin No. 35, 25th Conference at Cortina, Italy, June, 1969, Berichthaus Zurich; J. Org. Chem., **35**, 2849 (1970).
12. *Hudson C. S.*, J. Chem. Educ., **18**, 353 (1941); Advan. Carbohydrate Chem., **1**, 1 (1945).
13. *Adkins H., Broderick A. E.*, J. Am. Chem. Soc., **50**, 449 (1928).
14. *Walker J. F.*, Formaldehyde, Reinhold, New York, 1944, p. 138.
15. *Wolfrom M. L.*, J. Am. Chem. Soc. **53**, 2275 (1931); *Wolfrom M. L., Morgan W. M.*, J. Am. Chem. Soc., **54**, 3390 (1932).
16. *Dimler R. J., Link K. P.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 1216 (1940).
17. *Hurd C. D., Saunders W. H.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5324 (1952).
18. *Haworth W. N.*, The Constitution of the Sugars, Arnold, London, 1929.
19. *Los J. M., Simpson L. B., Wiesner K.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 1564 (1956).
20. *Angyal S. J.*, Angew. Chem., Int. Ed., **8**, 157 (1969).
21. *Anet E. F. L. J.*, Carbohydrate Res., **8**, 164 (1968).
22. *Avigad G., Amaral D., Asensio C., Horecker B. L.*, J. Biol. Chem., **237**, 2736 (1962).
23. *Mills J. A.*, Advan. Carbohydrate Chem., **10**, 1 (1956).
24. *Pigman W., Isbell H. S.*, Advan. Carbohydrate Chem., **23**, 11 (1968).



25. Илиел Э., Аллинжер Н., Энжиал С., Моррисон Г., Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 431.
26. Gibbons R. A., *Nature*, **200**, 665 (1963); in «Glycoproteins», ed. Gottschalk A., Elsevier, Amsterdam, 1966, p. 27.
27. Rees D. A., *The Shapes of Molecules: Carbohydrate Polymers*, Oliver and Boyd, Edinburgh, 1967, p. 79.
28. Greenwood C. T., in «Physical Methods in Organic Chemistry», ed. Schwarz J. C. P., Oliver and Boyd, Edinburgh, 1964.
29. Jones J. K. N., Perry M. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2787 (1957).
30. Anderson N. S., Rees D. A., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5880; Anderson N. S., Dolan T. C. S., Rees D. A., *J. Chem. Soc.*, **C**, **1968**, 596.

## КОНФОРМАЦИЯ

## 3.1. ВВЕДЕНИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Для определения пространственной формы, а следовательно, и структуры большинства молекул, в частности углеводов, необходимо знать не только их строение и конфигурацию, но также и конформацию. В конформационном анализе рассмотрение обычно ограничено конформациями, соответствующими либо минимуму, либо максимуму энергии (ср. разд. 1.1 и работу [1]). Эти два типа конформаций отвечают соответственно стабильным конформерам, определение которых дано в разд. 1.1, и переходным состояниям между ними. Если положение конформационного равновесия определяется относительными величинами энергетических минимумов на конформационной координате, которые соответствуют конформерам, то скорости взаимопревращения между конформерами контролируются энергетическими различиями между основными состояниями конформеров и переходными состояниями между различными конформерами.

## 3.1.1. КОНФОРМАЦИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ

При любом равновесии между двумя состояниями\* константа равновесия  $K$  связана с разностью стандартных свободных энергий  $\Delta G^\circ$  двух состояний следующим выражением:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K, \quad (1)$$

---

\* Эти состояния могут сравниваться как по различным химическим индивидам или структурным изомерам, так и по конформерам.

где  $R$  — универсальная газовая постоянная, а  $T$  — абсолютная температура\*. Разность стандартных свободных энергий является сложной величиной, которая связана с разностью стандартных энтальпий  $\Delta H^\circ$  и разностью стандартных энтропий  $\Delta S^\circ$  соотношением

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ. \quad (2)$$

Комбинируя уравнения (1) и (2), получаем выражение

$$\ln K = -\Delta H^\circ/RT + \Delta S^\circ/R. \quad (3)$$

Таким образом, если константа равновесия определена при различных температурах, то зависимость  $\ln K$  от  $1/T$  будет представлена на графике прямой. Величина  $\Delta H^\circ$  вычисляется из наклона этой прямой, равного  $\Delta H^\circ/R$ , а величина  $\Delta S^\circ$  затем определяется просто из уравнения (2).

В принципе возможно [2] рассчитать структуру и энергию данной молекулы квантовомеханическим методом, решая соответствующее уравнение Шредингера. В действительности же эта проблема чрезвычайно сложна; и хотя за последние годы в этом направлении был достигнут значительный прогресс [3], к таким сравнительно большим молекулам, как моносахариды, все еще должны применяться расчеты, основанные на классических принципах механики\*\*. В таком приближении сравнивают относительные внутримолекулярные потенциальные энергии или так называемые молекулярные энергии напряжения различных конформеров. Общая молекулярная энергия

\* Например, при 25°C константы равновесия  $K$  со значениями 2, 5, 10 и 100 отвечают соответственно следующим величинам  $-\Delta G^\circ$ : 0,41, 0,95, 1,4 и 2,7 ккал/моль.

\*\* Недавно были опубликованы квантовомеханические расчеты моносахаридов методом Дель Ре [см., например, Zhdanov Yu. A., Minkin V. I., Ostroumov Yu. A., Dorofeenko G. N., Carbohydrate Res., 7, 156 (1968); Yathindra N., Rao V. S. R., Carbohydrate Res., 25, 256 (1972)], а также методом CNDO/2 [Zhdanov Yu. A., Minkin V. I., Minjaev R. M., Zacharov I. I., Alexeev Yu. E., Carbohydrate Res., 29, 405 (1973)], свидетельствующие об известном прогрессе в этой области. — Прим. перев.

напряжения  $E_T$  может быть представлена уравнением

$$E_T = E_d + E_\theta + E_t + E_r + E_e, \quad (4)$$

где  $E_d$  — сумма напряжений, связанных с деформацией связей;  $E_\theta$  — сумма напряжений, обусловленных деформацией углов между связями;  $E_t$  — сумма торсионных напряжений\* относительно простых связей;  $E_r$  — сумма несвязанных взаимодействий;  $E_e$  — сумма любых электронных взаимодействий, зависящих обычно от природы растворителя. Разность потенциальных энергий  $\Delta E$  можно приравнять разности энтальпий  $\Delta H^\circ$  лишь при наличии следующих допущений: 1) остальные члены в выражении для потенциальной энергии одни и те же для каждого конформера; 2) нулевые энергии одинаковы для каждого конформера; 3) члены  $pV$  (где  $p$  — давление, а  $V$  — объем) одинаковы для каждого конформера.

Наиболее важные разности энтропий между двумя состояниями, поддающиеся количественной оценке, обусловлены следующими причинами:

1. Состояние, соответствующее конформеру с числом симметрии  $\sigma$ , большим единицы, будет иметь относительную энтропию, уменьшенную на  $R \ln \sigma$ . Вследствие этого относительная свободная энергия состояния увеличится на  $RT \ln \sigma$ .

2. Состояние, соответствующее смеси двух различных конформеров, будет иметь относительную энтропию, увеличенную в соответствии с общей теорией энтропии смешения на величину  $R(N_1 \ln N_1 + N_2 \ln N_2)$ , где  $N_1$  и  $N_2$  — мольные доли двух конформеров. Вследствие этого относительная свободная энергия данного состояния уменьшится на величину  $RT(N_1 \ln N_1 + N_2 \ln N_2)$ ; например, для *d,l*-модификации уменьшение относительной свободной энергии составит  $RT \ln 2$ .

Из уравнения (2) следует, что относительное влияние энтропийных факторов на свободную энергию ста-

---

\* Напряжения, связанные с отклонением от торсионных углов, соответствующих минимуму энергии. — *Прим. перев.*



новится более ощутимым при возрастании температуры. Между состояниями существуют и другие различия в энтропии, причем некоторые из них могут быть оценены качественно следующим образом: 1. Состояние, соответствующее более гибкому из двух конформеров, будет иметь большую энтропию. 2. Состояние, соответствующее более сольватированному из двух конформеров, будет иметь большую энтропию. 3. Когда конформер участвует в образовании внутримолекулярной или межмолекулярной водородной связи, энтропия состояния уменьшается.

Обычно считают, что различия в энтропии, обусловленные другими факторами (например, трансляционными, электронными, колебательными и торсионными), достаточно малы и ими можно пренебречь.

### 3.1.2. КОНФОРМАЦИОННОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ

Константа скорости  $k$  конформационного превращения определяется величиной разности свободных энергий  $\Delta G^\ddagger$  конформера и конформации переходного состояния согласно уравнению Эйринга:

$$k = (\kappa k_B T / h) \exp(-\Delta G^\ddagger / RT), \quad (5)$$

где  $\kappa$  — коэффициент трансмиссии (обычно принимаемый за единицу);  $k_B$  — константа Больцмана;  $h$  — константа Планка. Свободная энергия активации  $\Delta G^\ddagger$  связана с энтальпией активации  $\Delta H^\ddagger$  и энтропией активации  $\Delta S^\ddagger$  выражением

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger. \quad (6)$$

Величину  $\Delta G^\ddagger$  можно определить экспериментально по уравнению (5), зная константу скорости для каждой температуры, и решив графически уравнение (6), получить величины  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$ .

Полуэмпирические оценки  $\Delta H^\ddagger$  и  $\Delta S^\ddagger$  можно получить в приближении классической механики так же, как описано выше для  $\Delta H^\circ$  и  $\Delta S^\circ$ .

## 3.2. ПИРАНОИДНЫЕ КОЛЬЦА

### 3.2.1. ВВЕДЕНИЕ И НОМЕНКЛАТУРА

Особенности конформационного поведения пираноидных колец легче объяснить, если предварительно рассмотреть конформационные свойства циклогексана и его производных. Хорошо известно [1, 4], что жесткий, или кресловидный, конформер с  $D_{3d}$ -симметрией является наиболее стабильной конформацией

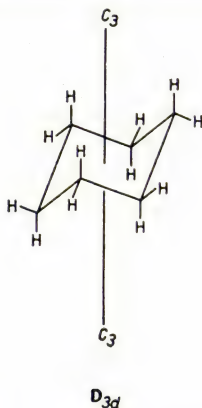


Рис. 3.1. Кресловидный конформер циклогексанового кольца с идеализированной тетраэдрической геометрией.

циклогексана. Кресловидный конформер циклогексанового кольца с идеализированной геометрией показан на рис. 3.1. Связи, параллельные оси  $C_3$ , называются *аксиальными* (*a*). Связи, которые, будучи спроектированными на эту ось, образуют с ней тетраэдрические углы, называются *экваториальными* (*e*). Однако в действительности циклогексановое кольцо не имеет тетраэдрической геометрии [5–10], и эндоциклический угол  $C-C-C$  оказывается равным  $111,5^\circ$ , как было установлено методом дифракции электронов [5]. Этот эндоциклический угол  $C-C-C$  ( $\theta$ ) связан [10] с торсионным углом  $C-C-C$   $\phi$  (рис. 3.2) следующим соотношением:

$$\cos \phi = -\cos \theta / (1 + \cos \theta). \quad (7)$$

Когда  $\theta = 111,5^\circ$ , значение угла  $\phi$ , вычисленное из этого уравнения [10], составляет  $54,5^\circ$ . Поэтому торсионный угол между соседними аксиальной и экваториальной связями также равен  $54,5^\circ$ . Поскольку углы  $\text{H—C—H}$  в циклогексане меньше тетраэдрических, для проекционного угла  $\text{H—C—H}$  ( $\omega$ ) была использована величина  $118^\circ$ , а не  $120^\circ$  (ср [9]). Тогда

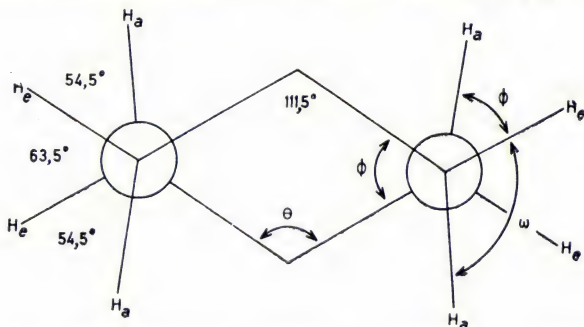
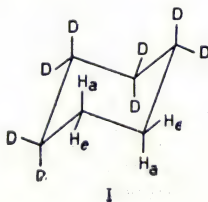


Рис. 3.2. Ньюменовская проекция креслового конформера циклогексана, иллюстрирующая уплощение кольца ( $\theta$  — эндосциклический угол  $\text{C—C—C}$ , равный  $111,5^\circ$ ).

угол между двумя соседними экваториальными связями оказывается равным  $63,5^\circ$  (рис. 3.2). Следствием этих геометрических особенностей является некоторое уплощение циклогексанового кольца, причем аксиальные связи отклоняются от главной оси  $\text{C}_3$  почти на  $4^\circ$ . Эти расчеты подтверждаются [9] данными ЯМР-спектроскопии\*, а также рентгеноструктурным анализом [10] производных циклогексана.

\* Анализ системы  $\text{AA'BB'}$ , обнаруженной при низких температурах в дейтерированном циклогексане (I), дает величины  $J_{e,e}$  2,96 Гц и  $J_{a,e}$  3,65 Гц. Величина  $\phi$ , полученная из этих данных, составляет около  $57^\circ$ .



Аксиальные и экваториальные связи легко переходят друг в друга в результате вырожденного взаимопревращения, показанного на рис. 3.3. Такое превращение включает переход через ряд конформаций, каждая из которых имеет более высокую энергию, чем кресловидный конформер. Превращение через плоское переходное состояние можно не учитывать, поскольку ему соответствует энергетический барьер около 30 ккал/моль [4a], что примерно в 3 раза больше барьера, наблюдаемого экспериментально [11].

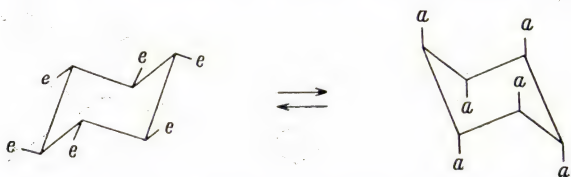


Рис. 3.3. Вырожденное взаимопревращение кресловидных конформеров циклогексана, показывающее переход аксиальных (а) и экваториальных (е) связей друг в друга.

В одном из возможных путей превращения (рис. 3.4, а) сохраняется плоскость  $\sigma$ , а кресловидный конформер превращается в конформацию ванны (точечная группа  $C_{2v}$ ) через переходное состояние\* (точечная группа  $C_s$ ) с пятью копланарными атомами углерода. В другом из возможных путей (рис. 3.4, б) сохраняется ось симметрии  $C_2$ , а кресловидный конформер превращается в искаженную ванну (точечная группа  $D_2$ ) через переходное состояние (точечная группа  $C_2$ ) в форме полукресла\* с четырьмя смежными копланарными атомами углерода. Полуэмпирические расчеты энергии напряжения показывают [12], что последний путь имеет несколько более низкий барьер превращения. Более того, имеются экспери-

\* Недавние полуэмпирические расчеты Хендриксона [12] показывают, что истинные переходные состояния не соответствуют в точности конформациям, изображенным на рис. 3.4, но несколько приближаются к форме ванны в первом случае (рис. 3.4, а) и искаженной ванны — во втором (рис. 3.4, б).



ментальные данные [13] в пользу переходных состояний типа полукресла. Конформеры в форме искаженной ванны являются подвижными формами и могут превращаться друг в друга через конформации ван-

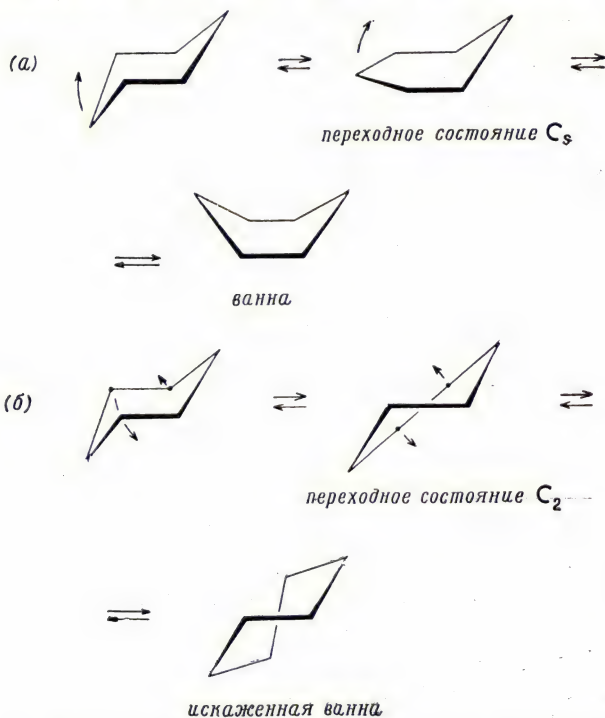


Рис. 3.4. Взаимопревращение циклогексана через переходное состояние  $C_s$  (a) и  $C_2$  (б).

ны. Такой процесс называется *псевдовращением* [4]. Он заключается в одновременном и непрерывном изменении торсионных углов таким образом, что каждый кольцевой атом углерода последовательно занимает каждое из возможных положений в кольце. Хотя конформер в форме искаженной ванны на 5,5 ккал/моль менее стабилен, чем кресловидный конформер, он все же соответствует энергетическому

минимуму на пути псевдовращения. В результате энантиомерные конформеры в форме искаженной ванны превращаются друг в друга через переходное состояние в форме ванны, энергия которого на 6,4 ккал/моль превышает энергию кресловидных конформеров. Все эти особенности инверсии кольца и псевдовращения, как вырожденного взаимопревращения кресловидных конформеров циклогексана, суммированы в виде энергетической диаграммы (рис. 3.5).

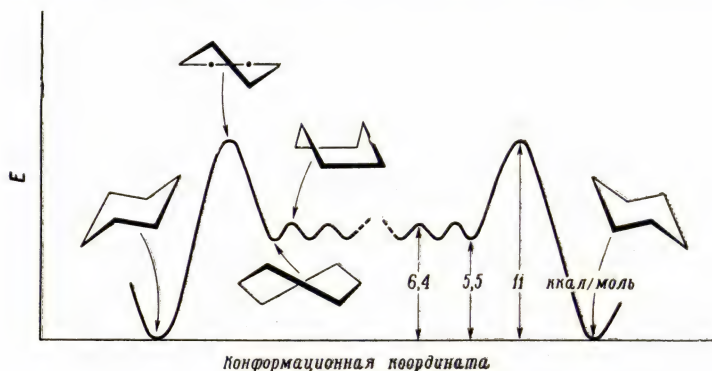
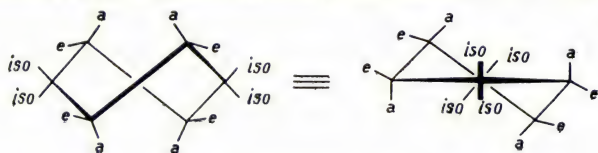


Рис. 3.5. Энергетическая диаграмма вырожденного взаимопревращения кресловидных конформеров циклогексана.

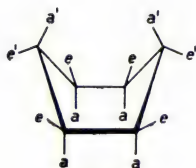
Положения заместителей в конформациях, отличных от конформации кресла, также можно обозначать как аксиальные и экваториальные; однако, когда заместители связаны с атомом углерода, находящимся на оси  $C_2$ , они называются *изоклиральными* (*iso*) [46, 14]. Расположение связей в конформациях искаженной ванны, ванны и полукресла (например, циклогексен) изображено на рис. 3.6. Объемистые заместители стремятся занять экваториальное или изоклиральное, а не аксиальное положение.

Вследствие более низкой симметрии пираноидного кольца его конформационные свойства сложнее, чем у циклогексана. Фактически при обычном расположении заместителей в пираноидных производных кресло-

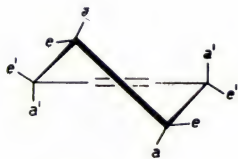
видные конформеры всегда асимметричны. Следовательно, для всех моноциклических пираноидных производных возможны, по крайней мере теоретически, два кресловидных конформера. Однако чаще всего, особенно для большинства природных пираноидов, один из них гораздо более устойчив, чем другой. Данные рентгеноструктурного анализа пираноидных производных [15, 16] показывают, что связи С—О (1,42 Å)



искаженная ванна



ванна



полукресло

Рис. 3.6. Положения заместителей в конформациях искаженной ванны, ванны и полукресла.

*iso* — изоклиальное, *a* — аксиальное, *e* — экваториальное, *a'* — квазиаксиальное, *e'* — квазиэкваториальное.

почти на 10% короче связей С—С (1,54 Å) и что эндоциклические углы С—О—С (около 112—114°) обычно превышают тетраэдрические. Следовательно, как и в случае циклогексанового кольца, должно происходить значительное уплощение пираноидного кольца [5, 10], что подтверждается [17] данными ЯМР-спектроскопии некоторых пираноидных производных.

С тех пор как Ривз [19] впервые сформулировал конформационную номенклатуру, было предложено несколько способов обозначения пираноидных конформаций [18]. Номенклатура, использованная в этой книге, основана на следующих правилах (ср. [20]):

1. Конформации обозначаются так: *C* — кресловидная, *B* — ванна, *S* — искаженная ванна, *H* — полу-кресло.

2. Пираноидное кольцо нумеруется, как описано в разд. 2.7; кроме того, кольцевой атом кислорода обозначается цифрой 0.

3. Стандартная плоскость выбирается так, чтобы она проходила через четыре кольцевых атома. Если однозначный выбор невозможен, как в случае конформеров в форме кресла и искаженной ванны, стандарт-

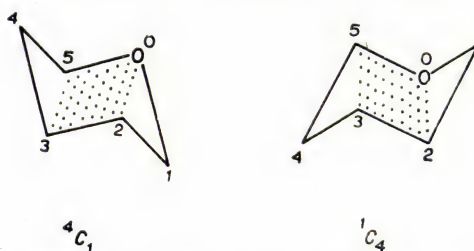


Рис. 3.7. Конформеры  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$  пираноидного кольца. Стандартные плоскости указаны точками.

ная плоскость выбирается таким образом, чтобы вне ее обязательно был кольцевой атом с наименьшим порядковым номером.

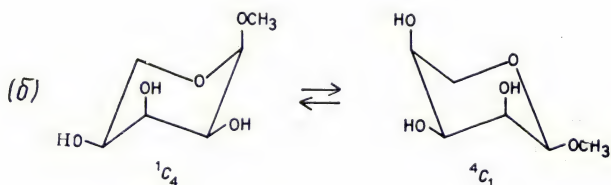
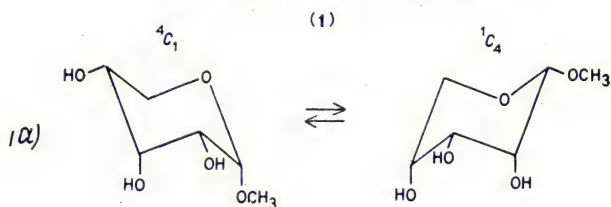
4. Кольцевые атомы, расположенные над стандартной плоскостью (нумерация по часовой стрелке при рассмотрении сверху), обозначаются индексами сверху справа от символа конформации, а кольцевые атомы, находящиеся под стандартной плоскостью, обозначаются индексами снизу слева от символа конформации.

Таким образом, как показано на рис. 3.7, стандартные плоскости двух возможных кресловидных конформеров пираноидного кольца изображены так, что они содержат атомы O, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>5</sub>. Если атом C<sub>1</sub> находится ниже стандартной плоскости, то кресловидный конформер обозначается  ${}^4C_1$ , а если он находится над стандартной плоскостью, то используется обозначение  ${}^1C_4$ . Эти обозначения отвечают соответ-



ственно конформационным обозначениям  $C_1$  и  $1C_4$ , введенным Ривзом [19] для кресловидных конформеров. Наиболее важное преимущество настоящей системы (как и системы Ривза) состоит в том, что энантиомерные конформеры получают различные обозна-

метил- $\alpha$ -D-рибопиранозид



метил- $\alpha$ -L-рибопиранозид

(2)

Рис. 3.8. (а) Конформеры  $^4C_1$  и  $^1C_4$  метил- $\alpha$ -рибопиранозида (1); (б) конформеры  $^1C_4$  и  $^4C_1$  метил- $\alpha$ -L-рибопиранозида (2).

чения. Так, например, конформер  $^4C_1(D)$  является энантиомером конформера  $^1C_4(L)$ . По этой причине конформационные обозначения должны применяться одновременно с указанием D- или L-ряда\*. Это положение иллюстрируется рис. 3.8 на примере метил- $\alpha$ -D-рибопиранозида (1) и метил- $\alpha$ -L-рибопиранозида (2).

\* Так, например, утверждение, что метил- $\alpha$ -глюкопиранозид существует в виде конформера  $^4C_1$ , содержит неопределенность.

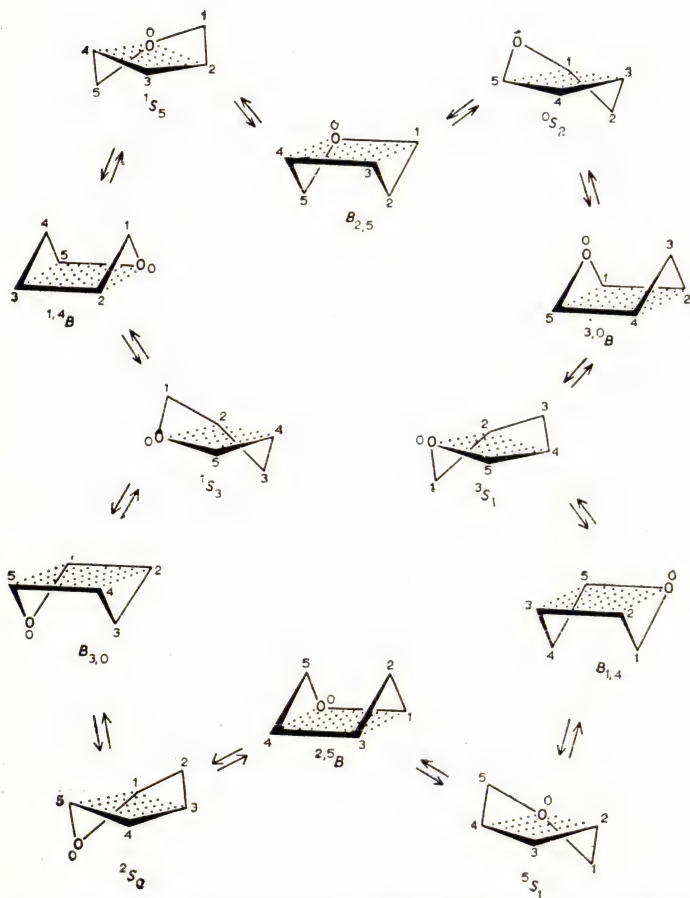


Рис. 3.9. Циклы псевдовращения пираноидного кольца при переходах ванна — искаженная ванна. Стандартные плоскости указаны точками,

По аналогии с конформационным поведением циклогексанового кольца для конформеров  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$  следует ожидать превращения в формы искаженной ван-

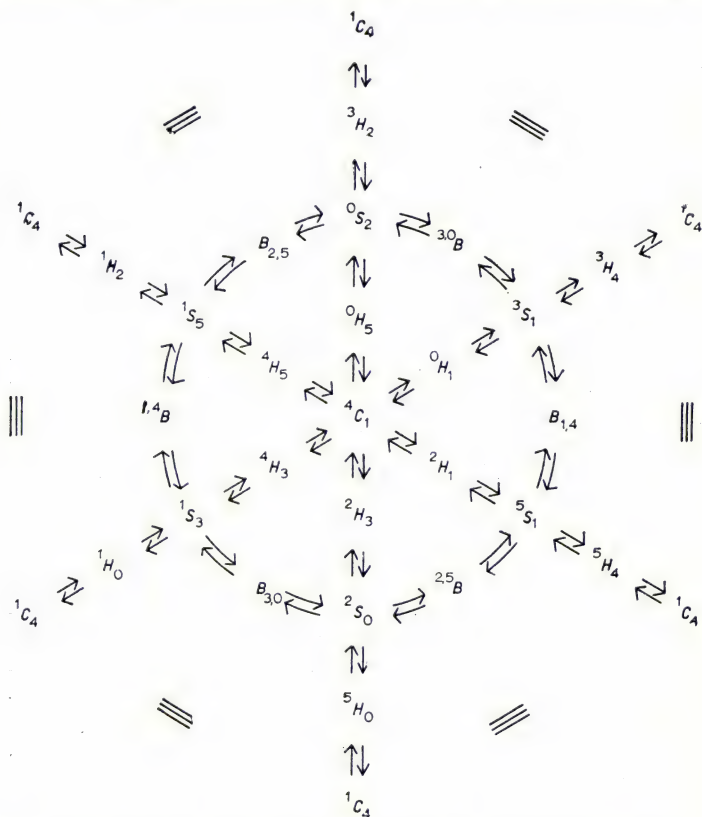


Рис. 3.10. Полный цикл взаимопревращений пиранондного кольца.

ны через переходные состояния, которые, вероятно, более или менее приближаются к конформациям полукресла. Как видно из рис. 3.9, цикл псевдовращения пиранондного кольца при переходах от ванны к искаженной ванне включает шесть различных конформеров в форме искаженной ванны, разделенных шестью

различными конформациями ванны. Однако, как и в случае циклогексанового кольца, конформеры в форме искаженной ванны обычно значительно менее устойчивы, чем конформеры  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$ . Следовательно, вклады первых в конформационное равновесие будут невелики, и в большинстве случаев такие конформеры следует игнорировать, за исключением рассмотрения множества путей взаимопревращения конформеров  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$ . Схема взаимопревращений пираноидного кольца, представленная на рис. 3.10, суммирует все возможные пути обсужденных выше превращений.

### 3.2.2. СТЕРИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Для того чтобы предсказать конформационные свойства данного пираноидного производного, необходимо знать относительные свободные энергии двух его кресловидных конформеров. До сих пор не представлялось возможным получить точные значения свободных энергий, и поэтому в силу необходимости применялись полуколичественные приближения типа разработанного Энжиалом с сотр. [21—23]. В этом приближении для оценки относительных свободных энергий учитываются как стерический, так и электронный факторы\*. Подробная информация о несвязанных взаимодействиях была получена при изучении конформационных свойств циклитов [примером которых являются инозиты (разд. 2.2)] и некоторых модельных пиранозных сахаров. Обсудим кратко результаты этих исследований, а затем рассмотрим стерические и электронные эффекты, обусловленные наличием в пираноидном кольце атома кислорода.

Прежде всего отметим два наблюдения качественного характера относительно конформационных

---

\* В другом приближении с использованием функций Книтайгородского [24] были вычислены [25] относительные потенциальные энергии шестнадцати альдогексопираноз и восьми альдопентопираноз с учетом только несвязанных взаимодействий. Электронным факторам при этом не придавалось никакого значения, в результате чего рассчитанные величины не согласуются должным образом с экспериментальными данными [22].



свойств альдогексопираноз. Во-первых, аксиальная оксигруппа и особенно аксиальная оксиметильная группа обладают значительным дестабилизирующим эффектом (ср. [19]). В результате большинство  $\alpha$ -D-альдогексопираноз, имеющих в  ${}^1C_4$ -конформере аксиальную оксиметильную группу, существуют преимущественно в виде конформера  ${}^4C_1$  (рис. 3.11, а). Во-вторых, присутствие двух аксиальных групп на

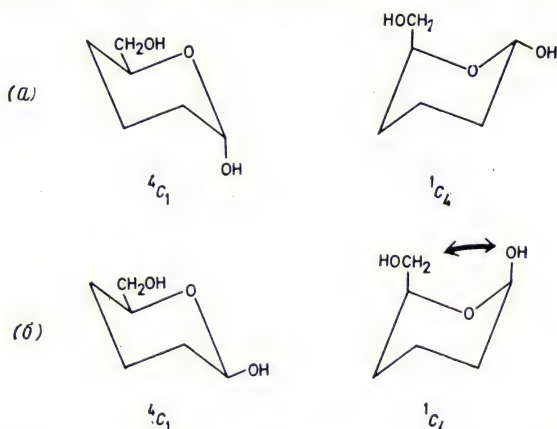


Рис. 3.11. Конформеры  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$   $\alpha$ -D-альдогексопираноз(а) и  $\beta$ -D-альдогексопираноз(б). Гидроксильные группы при C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub> опущены для ясности.

одной стороне пиранозного кольца\* будет оказывать еще большее дестабилизирующее влияние\*\*. Так, все  $\beta$ -D-альдогексопиранозы существуют преимущественно как  ${}^4C_1$ -конформеры, поскольку в  ${}^1C_4$ -конформере объемистая оксиметильная группа будет находиться в *син*-аксиальном взаимодействии с аномерной гидроксильной группой (рис. 3.11, б). Так как в кетогексопиранозах и альдопентопиранозах оксиметильная

\* Это взаимодействие иногда называют [1а] 1,3-диаксиальным или *син*-аксиальным.

\*\* Важность этого взаимодействия в пиранозных сахарах была впервые отмечена Хасселом и Оттаром [26], и поэтому оно называется эффектом Хассела — Оттара.

группа отсутствует, можно ожидать, что некоторые из них будут проявлять конформационную неустойчивость, т. е. существовать в растворе в виде равновесной смеси конформеров  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$ . Это имеет место в действительности.

Полуколичественный подход к расчету относительных свободных энергий циклитов и пираноз в водном растворе основан на ряде допущений. Из них наиболее важными являются следующие:

1. Принято считать, что пиранозное и циклогексановое кольца имеют одинаковую геометрию. Уплотнение этих колец уже обсуждалось. Основное различие между ними, возможно, связано с более короткими связями С—О в пиранозном кольце.

2. Внутримолекулярные водородные связи вряд ли оказывают существенное влияние на конформационное равновесие в водных растворах, и поэтому при расчетах их можно не принимать во внимание. Имеется ряд доказательств [27—30], подтверждающих, что такое влияние имеет место в растворах хлороформа или четыреххлористого углерода. В водных же растворах значительно преобладают межмолекулярные водородные связи с молекулами воды.

3. Относительные свободные энергии конформеров можно получить суммированием энергий ( $E_r$ ) несвязанных взаимодействий между лигандами. Необходимо также учитывать электронные взаимодействия ( $E_e$ ) и разности в энтропиях. Таким образом, каждое взаимодействие рассматривается в отдельности, что равносильно предположению об отсутствии их взаимного влияния.

Ни одно из этих допущений не является строго обоснованным, но успех метода показывает, что приносимые ими ошибки сравнительно невелики. Кроме того, считают незначительными разности энергий напряжения, вызванного деформацией связей ( $E_d$ ), деформацией валентных углов ( $E_\theta$ ) и кручением вокруг простых связей ( $E_t$ ), а во внимание принимают только два следующих типа несвязанных взаимодействий:

1. Несвязанное 1,3-диаксиальное взаимодействие между *син*-аксиальными лигандами, отличными от

атомов водорода. Такое взаимодействие обозначается ( $X_a : Y_a$ ).

2. Несвязанное 1,2-взаимодействие между лигандами, отличными от атомов водорода, если эти лиганды находятся при соседних атомах углерода в скошенном положении по отношению друг к другу. Аксиально-экваториальное и экваториально-аксиальное взаимодействия считают эквивалентными. Такое взаимодействие обозначается ( $X_1 : Y_2$ ).

Величины всевозможных взаимодействий указанных типов были получены [22, 23] при изучении равновесия циклитов с их боратыми комплексами, а также аномерного равновесия пираноз\*.

При добавлении к водному раствору бората циклитов с 1,3,5-син-гидроксильными группами образуется [31] тридентатный комплекс состава 1:1 (рис. 3.12), причем рН раствора уменьшается. Регистрация изменений рН при постепенном добавлении циклита позволяет определить константу равновесия  $K$  из следующего соотношения:

$$K = \frac{[\text{комплекс}]^-}{[\text{борат}]^- \cdot [\text{циклит}]}. \quad (8)$$

Далее из уравнения (1) (разд. 3.3.1) получают экспериментально наблюдаемую разность свободных энергий. Затем несвязанные взаимодействия в циклите и его комплексе записываются отдельно и суммируются. Кроме этого, к выражению для комплекса добавляют член  $\Delta G^\circ_F$ , отвечающий свободной энергии комплексообразования, которая предполагается одинаковой для всех циклитов. В каждом случае разность относительных свободных энергий циклита и его комплекса приравнивается к разности свободных энергий  $\Delta G^\circ$ , наблюдаемой экспериментально. Решение полученной системы уравнений приводит к величинам 0,35, 0,45 и 1,9 ккал/моль (при 22°C) для

---

\* В водных растворах  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры пираноз самопроизвольно образуют равновесную смесь (ср. разд. 2.7), что позволяет экспериментально получать их относительные свободные энергии.

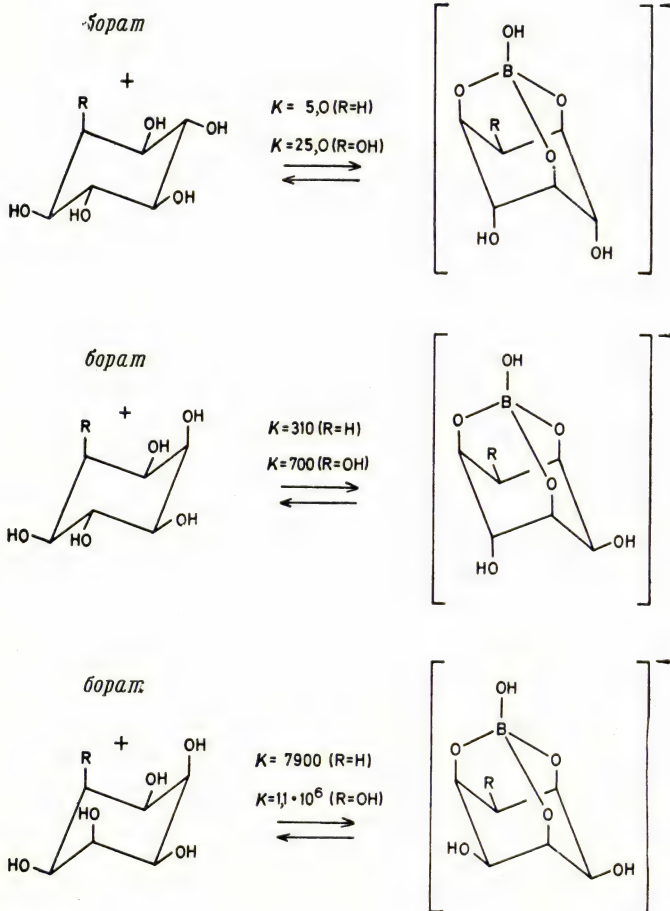


Рис. 3.12. Образование тридентатного боратного комплекса *сцилло*-, *эпи*- и *цис*-кверцитом ( $R=H$ ), а также *мио*-, *эпи*- и *цис*-инозитом ( $R=OH$ ) в растворе бората.



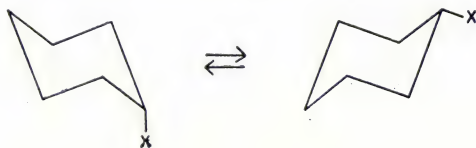
( $O_1 : O_2$ ), ( $O_a : H_a$ ) и ( $O_a : O_a$ ) соответственно \*. Хотя величина ( $O_a : H_a$ ) хорошо согласуется с другими литературными данными [32, 33] \*\* для этого взаимодействия \*\*\*, а также дает хорошие результаты в случае пираноз, величина ( $O_a : O_a$ ) при применении к таким соединениям оказывается слишком высокой. Возможно, это вызвано тем, что уплощение пиранозного кольца (а следовательно, и расталкивание *син*-аксиальных заместителей) происходит легче в сравнении с циклогексановым кольцом.

Для пиранозного кольца величина ( $O_a : O_a$ ) была получена [22, 34] при изучении равновесия в водном растворе при 25°C между  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерами D-алло-пиранозы [(3) и (4) на рис. 3.13], а также между  $\alpha$ - и

\* Из рис. 3.12 следует, что в случае образования комплекса из *сцилло*-кверцита  $K = 5$ . Это соответствует величине  $\Delta G^\circ = -0,95$  ккал/моль. Сумма несвязанных взаимодействий в *сцилло*-кверците составляет  $4(O_1 : O_2)$ , а в комплексе —  $2(O_a : H_a) + (O_a : O_a)$ . Добавив к выражению для комплекса член  $\Delta G_F^\circ$ , соответствующий свободной энергии его образования, получаем  $\Delta G^\circ = 2(O_a : H_a) + (O_a : O_a) + \Delta G_F^\circ - 4(O_1 : O_2) = -0,95$  ккал/моль. Аналогично можно получить следующие пять уравнений для остальных пяти циклитов, изображенных на рис. 3.12, и решить эту систему из шести уравнений относительно ( $O_1 : O_2$ ), ( $O_a : H_a$ ), ( $O_a : O_a$ ) и  $\Delta G_F^\circ$  (для  $\Delta G_F^\circ$  получается значение  $-2,5$  ккал/моль).

\*\* Величина ( $O_a : H_a$ ) заметно зависит от природы растворителя — апротонной или протонной. Величина 0,45 ккал/моль для водного раствора хорошо согласуется с величинами, полученными [32, 33] для других протонных растворителей.

\*\*\* В первом приближении можно допустить, что ( $O_a : H_a$ ) соответствует половине свободной конформационной энергии ( $-\Delta G_{OH}^\circ$ ) гидроксильной группы. Свободная конформационная энергия группы X в циклогексановом кольце является отрицательным значением изменения стандартной свободной энергии ( $-\Delta G_X^\circ$ ) для следующего равновесия:



$\beta$ -аномерами 6-дезоксид-4-О-метил-D-аллопиранозы [(5) и (6) на рис. 3.13]. Единственными для этих пар аномеров являются взаимодействие ( $O_a : O_a$ ) в обоих  $\alpha$ -аномерах (3 и 5) и электронное взаимодействие, равное 0,55 ккал/моль (см. ниже). Если разность между этими взаимодействиями [0,55 —

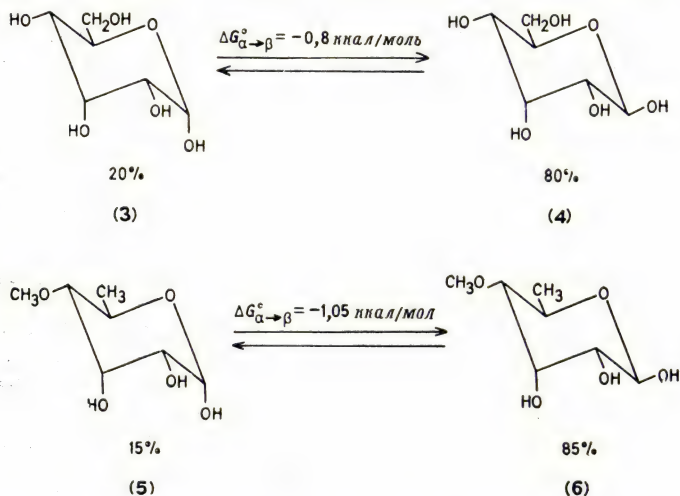


Рис. 3.13. Равновесия между  $\alpha$ -(3) и  $\beta$ -аномерами (4) D-аллопиранозы, а также между  $\alpha$ -(5) и  $\beta$ -аномерами (6) 6-дезоксид-4-О-метил-D-аллопиранозы.

—( $O_a : O_a$ ) ккал/моль] приравнять к среднему значению  $\Delta G_{\alpha \rightarrow \beta}^{\circ}$ , равному  $-0,95$  ккал/моль, то получим ( $O_a : O_a$ ) = 1,5 ккал/моль.

Свободная конформационная энергия оксиметильной группы в протонных растворителях, вероятно, не слишком сильно отличается от таковой для метильной группы\*. Поэтому можно допустить [22], что несвязанные взаимодействия, включающие либо оксиген-

\* Литературные данные для  $-\Delta G_{CH_2OH}^{\circ}$  изменяются в интервале от  $1,4 \pm 0,25$  ккал/моль в сероуглероде при комнатной температуре [35] до 2,06 ккал/моль в изопропиловом спирте при  $80^{\circ}\text{C}$  [36].

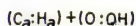
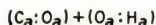
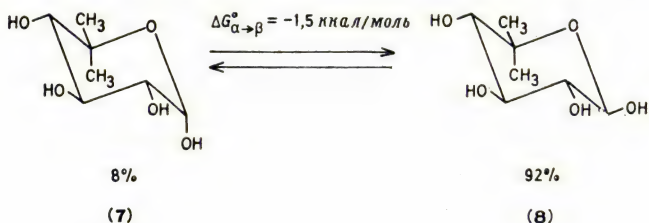
тильную, либо метильную группу, будут иметь один порядок\*. Отсюда величину ( $C_a:H_a$ ) можно приравнять половине свободной конформационной энергии метильной группы ( $-\Delta G_{CH_3}^\circ = 1,8$  ккал/моль [39]), т. е. 0,9 ккал/моль. Величина 2,5 ккал/моль для ( $C_a:O_a$ ) была получена [37] при изучении равновесия между  $\alpha$ - (7) и  $\beta$ -аномерами (8) 6-дезоксигалакто-5-С-метил-Д-ксилогексепиранозы в водном растворе при 40°C (рис. 3.14). Наконец, взаимодействию ( $C_1:O_2$ ) было приписано значение 0,45 ккал/моль\*\*, как наиболее согласующееся с экспериментальными данными [22, 23] по альдогексо- и альдопентопиранозам.

Остается оценить важность стерического взаимодействия между аксиальной гидроксильной группой при  $C_2$  или  $C_4$  и *син*-аксиальной неподеленной парой электронов кольцевого атома кислорода, считая последний  $sp^3$ -гибридизованным. Изучение равновесия

\* Энжиал и сотр. [22, 37] предположили, что это возможно в том случае, когда оксиметильная группа аксиальна, а ее гидроксил «отвернут» от *син*-аксиальных атомов водорода. Если таким образом ограничить вращение аксиальной оксиметильной группы, то энтропия смешения для аксиального изомера уменьшится в сравнении с экваториальным, и поэтому последний с точки зрения энтропии окажется более предпочтительным (ср. [38]). В случае свободного вращения экваториальной оксиметильной группы возможны три одинаково заселенных вращательных конформера, и энтропия смешения составит примерно  $R \ln 3$ , или 2,2 ккал  $\times$   $\times$  моль $^{-1}$ ·град $^{-1}$ . В случае аксиального изомера вращательный конформер с «ОН-группой внутрь» стерически невыгоден, и возможны только два конформера с «ОН-группой наружу». Тогда для аксиального изомера энтропия смешения составит  $R \ln 2$ , или 1,4 ккал·моль $^{-1}$ ·град $^{-1}$ . Следовательно, в отношении энтропии экваториальный изомер будет предпочтительнее (ср. [33в]) аксиального на 0,8 ккал·моль $^{-1}$ ·град $^{-1}$ . Это означает, что при комнатной температуре свободная конформационная энергия оксиметильной группы возрастет на 0,24 ккал/моль по сравнению с энергией метильной группы. Возможно, по этой причине величина 1,80 ккал/моль, предложенная Энжиалом [22] для  $-\Delta G_{CH_2OH}^\circ$ , оказалась большей, чем соответствующая величина 1,7 ккал/моль, принятая недавно [32].

\*\* Хотя для ( $C_{1e}:O_{2e}$ ), ( $C_{1e}:O_{2a}$ ) и ( $C_{1a}:O_{2e}$ ) были получены [40] различные значения (0,38, 0,66 и 0,83 ккал/моль соответственно), ввиду приближенного характера рассматриваемых методов использование трех различных величин для взаимодействия ( $C_1:O_2$ ) представляется [22] нецелесообразным.

(рис. 3.15) между  $\alpha$ -D-глюкозо- и  $\alpha$ -D-галактозо-1-фосфатами [41], которое устанавливается вследствие ферментативной эпимеризации при  $C_4$ , позволило оценить разность свободных энергий, изменяющихся в интервале 0,6—0,8 ккал/моль. В  $\alpha$ -D-галактозо-1-фосфате имеется дополнительное несвязанное взаимодействие ( $O_a : H_a$ ), составляющее только 0,45 ккал/моль, что



$$\text{т.е. } \Delta G^\circ = (C_a : H_a) + (O : OH) - (C_a : O_a) - (O_a : H_a)$$

$$\text{т.е. } -1,5 = 0,9 + 0,55 - (C_a : O_a) - 0,45$$

$$\text{т.е. } (C_a : O_a) = 2,5 \text{ ккал/моль}$$

Рис. 3.14. Определение величины  $(C_a : O_a)$  из равновесия между  $\alpha$ -(7) и  $\beta$ -аномерами (8) 6-дезоксиг-5-С-метил-D-ксилопиранозы.

предполагает наличие еще одного небольшого, но существенного стерического взаимодействия, включающего неподеленную аксиальную пару электронов кольцевого атома кислорода. С другой стороны, в 3-ацетокситетрагидропиране [(9) на рис. 3.16] конформационная предпочтительность ацетоксильной группы находится [42] в пределах от —0,27 до 0,17 ккал/моль в зависимости от природы растворителя, что значительно меньше величины 0,5 ккал/моль, вычисленной как чисто стерическое взаимодействие. Отсюда следует [42], что существует дополнительный электронный эффект, способствующий аксиальной



ориентации ацетоксильной группы в некоторых растворителях, включая воду. Кроме того, было обнаружено [43—45], что конфигурационное равновесие в 5-О-замещенных 2-изопропил-1,3-диоксанах также

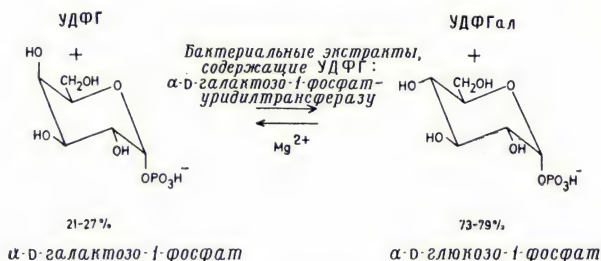


Рис. 3.15. Ферментативное равновесие между  $\alpha$ -D-галактозо- и  $\alpha$ -D-глюкозо-1-фосфатами (УДФГ — уридиндифосфатглюкоза, УДФГал — уридиндифосфатгалактоза).

сильно зависит от растворителя, причем в некоторых случаях преобладают *цис*-изомеры с аксиальными заместителями при C<sub>5</sub>. Из рис. 3.17 очевидно, что в ме-

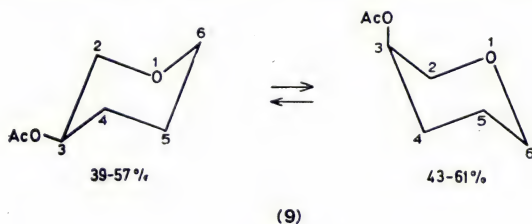
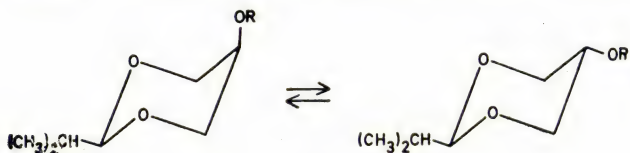


Рис. 3.16. Конформационное равновесие 3-ацетокситетрагидропирана (обратите внимание, что нумерация тетрагидропиранового кольца отлична от нумерации пиранондного кольца).

тиловом спирте обе конфигурации метоксильной группы в положении 5 практически равновероятны, тогда как для гидроксильной группы в этом же положении предпочтительна аксиальная ориентация, и в изопропиловом спирте более устойчивым оказывается *цис*-изомер.

Эти результаты сопоставимы с данными [43—45] о преимущественно скошенном расположении фрагмента  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$  в 1,2-диметоксиэтаноле [46] и полиоксиэтилене [47]\*. Однако в обсуждаемых методах расчета полуколичественного характера следует пренебречь любыми *син*-аксиальными взаимодействиями между гидроксильной группой при  $\text{C}_2$  или  $\text{C}_4$  и неподеленной электронной парой кольцевого атома кислорода в пиранозном кольце (ср. [22]). Действительно, в водном растворе такие взаимодействия являются



$\text{R} = \text{CH}_3, \Delta G_{28}^\circ = -0,03 \text{ ккал/моль (метиловый спирт)}$

$\text{R} = \text{H}, \Delta G_{80}^\circ = +0,51 \text{ ккал/моль (изопропиловый спирт)}$

Рис. 3.17. Конфигурационные равновесия в 5-метокси- и 5-окси-2-изопропил-1,3-диоксанах.

достаточно малыми то ли в силу своей внутренней природы, то ли в результате взаимной компенсации электронного и стерического эффектов.

В табл. 3.1 приведены величины различных стерических взаимодействий для заместителей в циклитах и пиранозах. Эти значения были затем использованы с учетом разностей энтропий (ср. [21]) для расчета относительных свободных энергий наиболее устойчивых кресловидных конформеров инозитов (рис. 2.1, разд. 2.3). Полученные результаты, относящиеся к ряду циклогексана, представлены в табл. 3.2. Три

\* Предпочтительность *гош*-ориентаций в полиоксиметилене была недавно подтверждена [Миняев Р. М., Жданов Ю. А., Захаров И. И., Минкин В. И., Высокомол. соед., **Б16**, 190 (1974)] с помощью полуэмпирических расчетов. — Прим. перев.

Таблица 3.1

ЭНЕРГИИ НЕСВЯЗАННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ  
МЕЖДУ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В ЦИКЛИТАХ  
И ПИРАНОЗНЫХ КОЛЬЦАХ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ  
ПРИ 22 ИЛИ 25 °С

Взаимодействие	Энергия, ккал/моль	Взаимодействие	Энергия, ккал/моль
(C <sub>a</sub> :O <sub>a</sub> )	2,5 <sup>a</sup>	(O <sub>a</sub> :H <sub>a</sub> )	0,45
(O <sub>a</sub> :O <sub>a</sub> )	1,5	(C <sub>1</sub> :O <sub>2</sub> )	0,45
(C <sub>a</sub> :H <sub>a</sub> )	0,9	(O <sub>1</sub> :O <sub>2</sub> )	0,35

<sup>a</sup> Определена при 40 °С.

Таблица 3.2

СВОБОДНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ЭНЕРГИИ  
СТАБИЛЬНЫХ КРЕСЛОВИДНЫХ КОНФОРМЕРОВ  
ИНОЗИТОВ

Инозит	Энергия взаимодействия, ккал/моль			RT ln σ	RT ln 2 для d, l-пары	Относитель- ная свободная энергия <sup>a</sup> , ккал/моль
	(O <sub>1</sub> :O <sub>2</sub> )	(O <sub>a</sub> :H <sub>a</sub> )	(O <sub>a</sub> :O <sub>a</sub> )			
мио	2,10	0,9	...	...	...	3,0
сцилло	2,10	...	...	1,1	...	3,2
D, L-хиро	1,75	1,8	...	0,4	—0,4	3,55
D-хиро или L-хиро	1,75	1,8	...	0,4	...	3,95
нео	2,10	1,8	...	0,4	...	4,3
эпи	2,10	0,9	1,5	...	...	4,5
алло	1,75	1,8	1,5	...	—0,4	4,65
муко	1,4	1,8	1,5	...	...	4,7
цис	2,10	...	4,5	0,65	...	7,25

<sup>a</sup> Относительно кресловидного конформера циклогексана.

инозита — алло, муко и цис — имеют три аксиальные и три экваториальные гидроксильные группы и поэтому претерпевают инверсию кольца вследствие

переходов между двумя одинаково заселенными кресловидными конформерами. В случае *алло*-инозита инверсия кольца означает взаимопревращение энантиомеров, тогда как для *муко*- и *цис*-инозита такие переходы являются вырожденными. Представленные в табл. 3.2 относительные свободные энергии в некоторых случаях хорошо согласуются с энергиями, полученными [21, 48] для обратимой эпимеризации инозитов, катализируемой кислотами.

При суммировании всех взаимодействий в кресловидных конформерах пираноидных сахаров следует

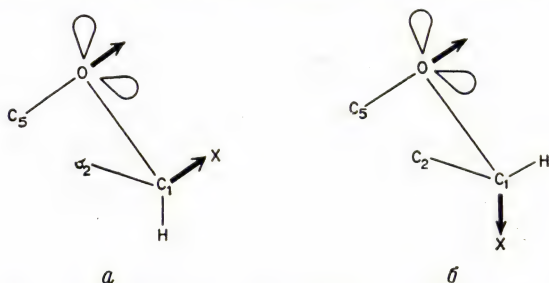


Рис. 3.18. Относительные расположения диполей для экваториального (а) и аксиального (б) аномерных заместителей (X).

учитывать как стерические, так и электронные взаимодействия. Хотя совершенно очевидно, что в пираноидных сахарах имеется несколько электронных взаимодействий, наиболее важное из них заключается во взаимодействии электроотрицательного заместителя при аномерном атоме углерода с кольцевым атомом кислорода. Это электронное взаимодействие проявляется как ясно выраженная тенденция такого заместителя к аксиальной ориентации, что часто рассматривается с позиций классической механики в рамках обычного электростатического взаимодействия. Как показано на рис. 3.18, ориентация (а), при которой полярная связь  $C_1-X$  заторможена между неподеленными электронными парами кольцевого атома кислорода, дестабилизирована по сравнению с ориентацией (б), при которой эта полярная связь скошена



относительно одной неподеленной пары и находится в *транс*-положении к другой. Эта явно аномальная ситуация впервые рассматривалась Эдвардом [49] с точки зрения электростатического отталкивания между диполем углерод — заместитель и результирующим диполем орбиталей неподеленных электронных пар кольцевого атома кислорода\*. Лемье [50] назвал эту ситуацию *аномерным эффектом*.

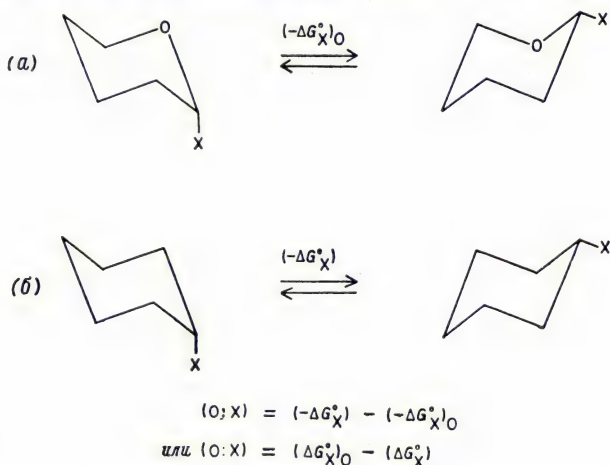


Рис. 3.19. Количественное определение аномерного эффекта ( $O: X$ ) полярного агликона  $X$  в пираноидном кольце.

Количественно склонность полярной группы  $X$  в пираноидном кольце к аксиальной ориентации можно выразить [51, 52] разностью между свободной конформационной энергией  $(-\Delta G_X^{\circ})_O$  равновесия (рис. 3.19, а) и свободной конформационной энергией  $(-\Delta G_X^{\circ})$  соответствующего равновесия (рис. 3.19, б) между аналогичными замещенными циклогексанами. Таким образом, аномерный эффект, обозначенный  $(O: X)$ ,

\* Если заместитель  $X$  экваториален (а), то диполи ориентированы параллельно и поэтому испытывают отталкивание, которое уменьшается, когда заместитель  $X$  становится аксиальным (б).

равен  $(-\Delta G_X^\circ) - (-\Delta G_X^\circ)_0$  или  $(\Delta G_X^\circ)_0 - (\Delta G_X^\circ)$ . Такое определение предполагает, что геометрии пиранозного и циклогексанового колец аналогичны (ср. [53]), причем это подразумевается и при всех дальнейших расчетах \*.

Значение для  $(O : OH)$  можно получить [22, 23] при рассмотрении равновесного состава водного раствора глюкозы. По достижении равновесия такой раствор содержит 36%  $\alpha$ -пиранозы и 64%  $\beta$ -пиранозы [54], что соответствует разности свободных энергий 0,35 ккал/моль в пользу  $\beta$ -аномера (рис. 3.20, а). Однако при сравнении стерических взаимодействий в каждом аномере оказывается, что в  $\alpha$ -аномере имеются два дополнительных  $(O_a : H_a)$ -взаимодействия, увеличивающие его энергию на 0,9 ккал/моль по сравнению с  $\beta$ -аномером. Разность между двумя этими величинами, равная 0,55 ккал/моль, соответствует взаимодействию  $(O : OH)$  и представляет собой электронную стабилизацию аксиальной гидроксильной группы в  $\alpha$ -аномере \*\*. Аналогичные расчеты для D-маннопираноз (69%  $\alpha$  и 31%  $\beta$ ) [54] и 2-дезоксид-арабиногексепираноз (47,5%  $\alpha$  и 52,5%  $\beta$ ) [22, 23] дали значения  $(O : OH)$  1,0 и 0,85 ккал/моль соответственно (рис. 3.20, б и в).

Таким образом, величина  $(O : OH)$ , полученная описанным выше путем, зависит, помимо других факторов, от природы и конфигурации заместителя при

\* В действительности геометрия этих колец не эквивалентна, и, следовательно, приведенная величина  $(O : X)$  не соответствует [52] в точности электронной стабилизации аксиального заместителя X. Так как стерическое взаимодействие аксиальной группы X в пираноидном кольце, по-видимому, сильнее, чем в циклогексановом, это значение  $(O : X)$  не соответствует истинной величине электронного взаимодействия. Тем не менее вносимые этим допущением погрешности достаточно малы, и ими в настоящих вычислениях можно пренебречь.

\*\* Эта величина значительно отличается от величины 2,75 ккал/моль, рассчитанной для аномерного эффекта D-глюкопиранозы методом CNDO/2 [см. Zhdanov Yu. A., Minkin V. I., Minjaev R. M., Zacharov I. I., Alexeev Yu. E., Carbohydrate Res., 29, 405 (1973)]. Это, по-видимому, обусловлено как ошибкой метода, так и отсутствием учета влияния растворителя. — Прим. перев.

$C_2$ . В случае  $\beta$ -D-маннопиранозы связь  $C_2-O$  делит пополам торсионный угол между двумя связями

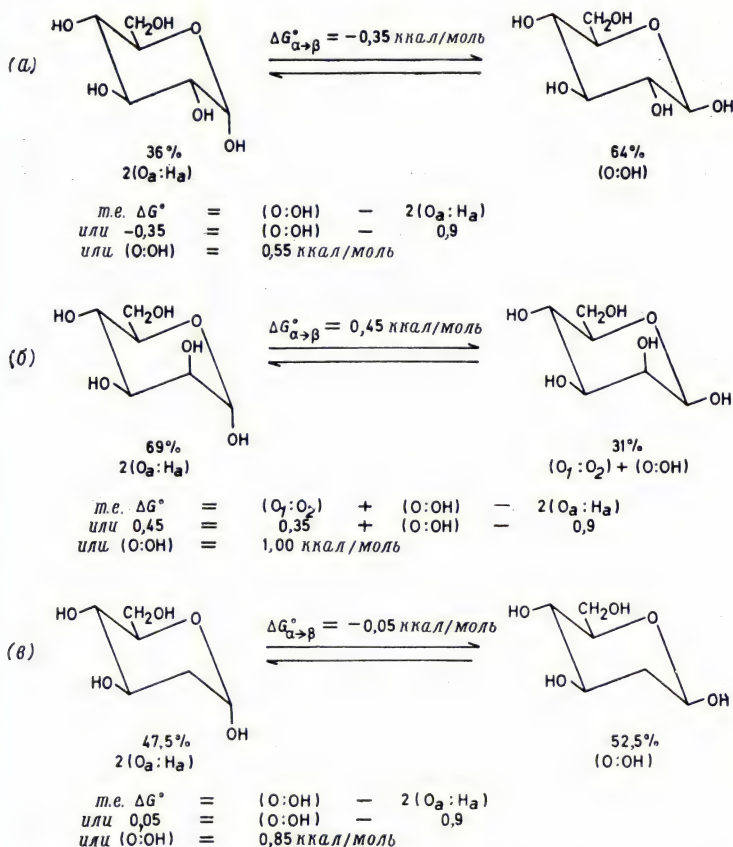


Рис. 3.20. Рассчитанные значения аномерного эффекта (O:OH) в D-глюкопиранозах (а), D-маннопиранозах (б) и 2-дезоксид-арабиногексопиранозах (в).

$C_1-O$ , как показано на рис. 3.21, причем это скошенное взаимодействие обуславливает некоторую дополнительную электронную неустойчивость, которой можно объяснить возрастание величины (O:OH). Такую

дестабилизацию обычно относили к отдельному электронному взаимодействию, известному как  $\Delta 2$ -эффект [19]. Мы же будем считать, что этот эффект просто является составной частью аномерного эффекта. Тогда аксиальный гидроксил при  $C_2$  увеличивает величину ( $O:OH$ ). По той же причине экваториальный гидроксил при  $C_2$  снижает величину ( $O:OH$ ) по сравнению с таковой для 2-дезоксид-арабиногексопиранозы, которая не имеет гидроксильных групп при  $C_2$ . Короче

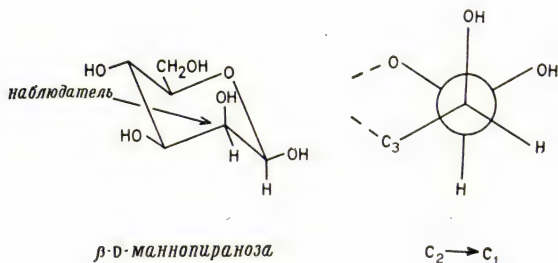


Рис. 3.21.  $\Delta 2$ -Эффект в  $\beta$ -D-маннопиранозе.

говоря, аксиальный гидроксил при  $C_2$  увеличивает ( $O:OH$ )-взаимодействие, а экваториальный — снижает его. При наличии аксиальных гидроксильных групп как при  $C_2$ , так и при  $C_3$  считают [22], что их эффекты взаимно уничтожаются, а для ( $O:OH$ )-взаимодействия используют значение 0,85 ккал/моль.

При определении величины аномерного эффекта для пираноз в водных растворах можно руководствоваться следующими правилами:

1. Когда гидроксильные группы при  $C_1$  и  $C_2$  экваториальны, конформер дестабилизирован на 0,55 ккал/моль.

2. Когда гидроксил при  $C_1$  экваториален, а при  $C_2$  аксиален, конформер дестабилизирован на 1,00 ккал/моль.

3. Когда гидроксил при  $C_1$  экваториален, а гидроксильные группы при  $C_2$  и  $C_3$  аксиальны, конформер дестабилизирован на 0,85 ккал/моль.



## 3.2.3. АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ \*

Величина аномерного эффекта зависит от ряда факторов, в том числе от природы агликона, других заместителей, а также растворителя. Рассмотрим более детально каждый из этих факторов.

3.2.3.1. *Природа агликона.* В первом приближении аномерный эффект ( $O:X$ ) убывает в следующем ряду заместителей  $X$ : галоген  $>$  бензонлокси  $>$  ацетокси  $>$  ацетилтио  $>$  метокси  $>$  алкилтио  $>$  гидроксил  $>$  аминокс  $>$  метоксикарбонил  $>$  катион 4-метилпиридиния.

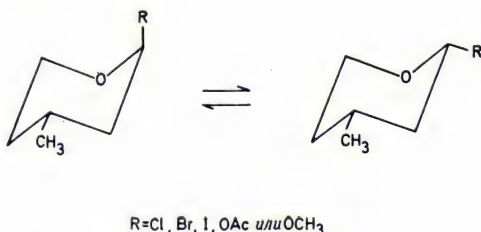
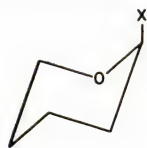
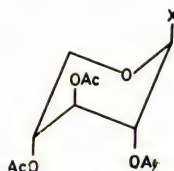


Рис. 3.22. Кисотно-катализируемые равновесия между *цис*- и *транс*-2-галоген-, 2-ацетокси- и 2-метокси-4-метилтетрагидропиранами.

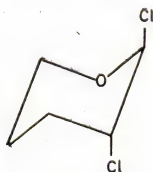
Из характера катализируемых кислотами равновесий между *цис*- и *транс*-2-галоген-4-метилтетрагидропиранами (рис. 3.22) следует [55], что аномерный эффект в пользу аксиальных хлор-, бром- и иод-заместителей составляет по крайней мере 2,65, 3,2 и 3,1 ккал/моль соответственно. Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров 2-хлор-4-метилтетрагидропирана равно 3 : 97, а в случае 2-хлор- (10) и 2-бромтетрагидропиранов (11) был обнаружен [56] лишь единственный конформер с аксиальным галогеном. В 2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозилхлориде (12) и 2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозилфториде (13) значитель-

\* Обзор см. Зефиоров Н. С., Шехтман Н. М., Усп. хим., 40, 593 (1971). — Прим. перев.

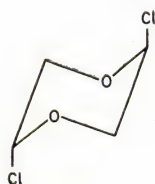
ный по величине аномерный эффект вызывает [57, 58]

(10)  $X = \text{Cl}$ (11)  $X = \text{Br}$ (12)  $X = \text{Cl}$ (13)  $X = \text{F}$ 

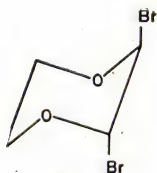
преобладание  ${}^1\text{C}_4$ -конформации с четырьмя аксиальными заместителями и двумя *син*-аксиальными взаимодействиями. Следует также отметить, что *транс*-2,3-дихлортетрагидропиран (14) [59], так же как *транс*-2,3- и *транс*-2,5-дигалогендиоксаны [60] и соответствующие дитианы [61] и тиоксаны [62], существует в виде таких кресловидных конформеров, в которых оба галогена имеют аксиальную ориентацию [например, (15) — (18)].



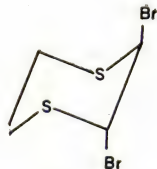
(14)



(15)



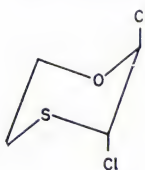
(16)



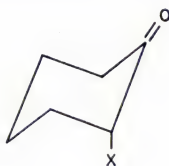
(17)

Эта ситуация напоминает случай 2-галогенциклогексанонов (19), в которых для галогена ( $X = \text{Cl}$  или  $\text{Br}$ )

также предпочтительна [63] аксиальная ориентация.



(18)



$X = \text{Cl}, \text{Br}$

(19)

При изучении равновесия 2-ацетокси-4-метилтетрагидропирана [51], показанного на рис. 3.22, а также аномеризации тетраацетатов четырех альдопентопираноз [50в] для ( $\text{O}:\text{OAc}$ ) была получена величина, равная 1,3 ккал/моль. Для бензоилоксигруппы аномерный эффект, вероятно, более высокий [64], а для ацетилтиогруппы — более низкий [65], чем аномерный эффект ацетоксигруппы. Если доля *транс*-изомера 2-ацетокси-4-метилтетрагидропирана с аксиальной ацетоксигруппой составляет 72—75%, то доля *транс*-изомера 2-метокси-4-метилтетрагидропирана в водном метиловом спирте снижается [51] до 65%. Это соответствует аномерному эффекту ( $\text{O}:\text{OCH}_3$ ), равному 0,9 ккал/моль, для данной смеси растворителей.

Предпочтительность аксиальной ориентации метоксигруппы проявляется и в других случаях. Так, в 3-метокси-4-окса-5 $\alpha$ -холестане (20) и 3-метокси-4-окса-5 $\alpha$ -эстрани (21), модельных соединениях [66]  $^4\text{C}_1(\text{D})$ -конформеров пираноидного кольца, при равновесии в метиловом спирте количества конформеров с аксиальной метоксигруппой составляют 73 и 67% соответственно (рис. 3.23). Был также изучен аномерный эффект других алкоксигрупп. Уменьшение величины ( $\text{O}:\text{OR}$ ) в ряду 2-метокси-, 2-этокси-, 2-изопропокси- и 2-*tert*-бутокситетрагидропиранов Пирсон и Рунквист [67] отнесли за счет электростатических факторов вследствие корреляции с полярными константами Тафта. Однако возможно и альтернативное объяснение [52] с точки зрения возрастающего

стерического взаимодействия как главного фактора аномерного эффекта. Аксиальная ориентация предпочтительна также и для алкилтиогрупп [52], однако эта тенденция выражена менее заметно, чем в случае алкоксигрупп.

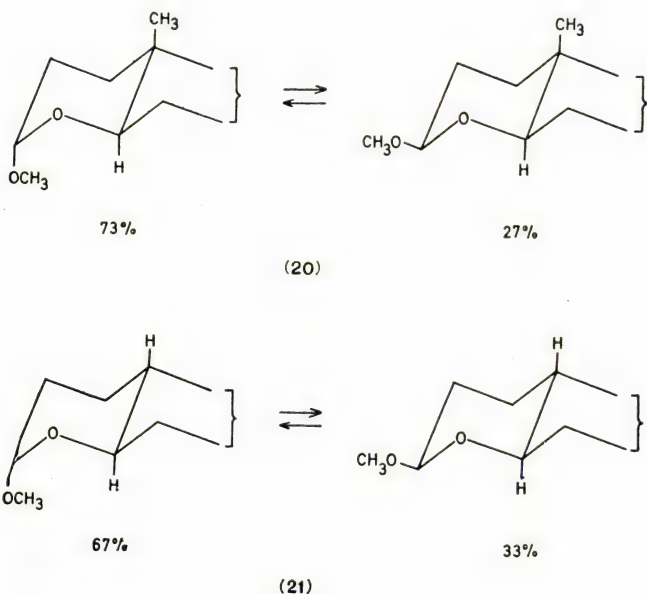
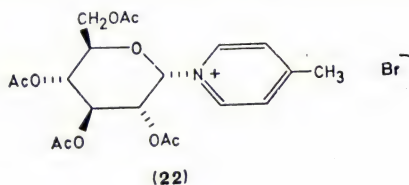


Рис. 3.23. Фрагментарные структуры, показывающие конечные результаты кислотно-катализируемых равновесий 3-метокси-4-окса-5 $\alpha$ -холестана (20) и 3-метокси-4-окса-5 $\alpha$ -эстрана (21).

Установлено [53], что конформационная предпочтительность метоксикарбонильной группы в 2-метоксикарбонил-6-*трет*-бутилтетрагидропиране (рис. 3.24) составляет 1,6 ккал/моль, что превышает аналогичную величину для метоксикарбонильной группы в циклогексановом кольце (1,27 ккал/моль) [32]. Эту разницу приписали [53] электронной стабилизации *экваториальной* метоксикарбонильной группы. Аналогичная ситуация наблюдается [68] в бромистом N-(тетра-О-



ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозил)-4-метилпиридинии (22).



В этом случае  $^4C_1$ -конформер с аксиальным четвертичным атомом азота при аномерном центре дестабилизирован в сравнении с «ванноподобным» конформером

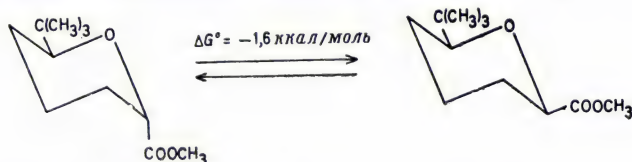


Рис. 3.24. Равновесие между *цис*- и *транс*-2-метоксикарбонил-6-*трет*-бутилтетрагидропиранами, катализируемое основаниями.

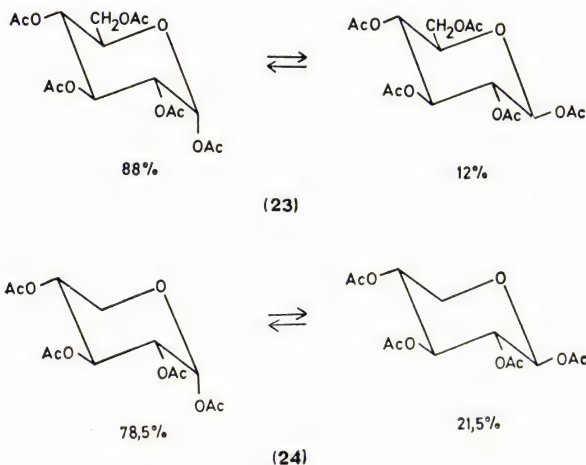
с экваториальным пиридинильным остатком. По вполне понятной причине этот электронный эффект был назван [68] *обратным аномерным эффектом* \*.

Из приведенных примеров очевидно, что величина аномерного эффекта ( $O:X$ ) довольно тесно связана с полярностью связи  $C_1-X$ .

**3.2.3.2. Природа других заместителей.** Уже отмечалось, что присутствие в пиранозном кольце гидроксильной группы при  $C_2$  и ее конфигурация могут значительно влиять на величину ( $O:OH$ ). Хорошо известны также [50в] различия в характере аномерного равновесия между гомоморфными тетраацетатами пентоз и пентаацетатами гексоз. Например, в равновесии при  $25^\circ C$  между  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерами 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-D-глюкозы (23) доля  $\alpha$ -аномера [69]

\* По этому вопросу см. также Lemieux R. U., Morgan R. A., Can. J. Chem., **46**, 1453 (1968); West A. C., Schuerch C., J. Am. Chem. Soc., **95**, 1333 (1973). — Прим. перев.

составляет 88% по сравнению с 78,5% в случае 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-Д-ксилозы (24). Причина такого поведения пока неясна\*.



Природа заместителей в других положениях пираноидного кольца также оказывает глубокое влияние на величину аномерного эффекта. Из данных табл. 3.3 следует, что в ряду Д-маннозы и ее некоторых О-метилпроизводных равновесный состав с увеличением степени метилирования изменяется в пользу  $\alpha$ -аномера [23]. Эту тенденцию объяснили [23] изменениями так называемой «эффективной диэлектрической про-

\* См., однако, работы [70] и [71]. Доля  $\alpha$ -аномера в случае 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-Д-галактозы также составляет [69] лишь 78%, что привело к предположению [70] о стерическом взаимодействии между *транс*-диэкваториальными заместителями при C<sub>4</sub> и C<sub>5</sub> в производных глюкозы, которое ведет к возрастанию уплощения пираноидного кольца и уменьшает стерическое взаимодействие аксиальной группы при аномерном атоме углерода. Хотя этот эффект может действовать и в тетраацетатах пентоз и пентаацетатах гексоз, он, по-видимому, не является существенным в метилгликозидах. Исследования этих соединений показали [72], что доля  $\alpha$ -аномеров в метил-Д-ксилопиранозиде и метил-Д-глюкопиранозиде при равновесии составляет 67 и 69% соответственно (см. табл. 5.4 в разд. 5.3).

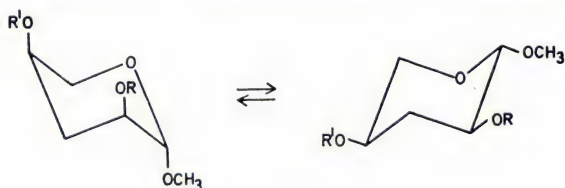
нищаемости» молекул различной степени замещения, непосредственно влияющими на величину ( $O:OH$ ).

Таблица 3.3

РАВНОВЕСНЫЕ СОСТАВЫ D-МАННОЗЫ  
И ЕЕ НЕКОТОРЫХ О-МЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ

Сахар	Содержание $\alpha$ -пиранозы, %
D-Манноза	67
2-О-Метил-D-манноза	75
2,3-Ди-О-метил-D-манноза	80
2,3,4,6-Тетра-О-метил-D-манноза	86

Данные ПМР-спектроскопии и оптического вращения показывают [30], что, хотя метил-3-дезоксид-2,4-ди-О-ацетил- $\beta$ -L-эритропентопиранозид\* (25a) в четыреххлористом углероде существует преимущественно в виде  $^4C_1$ -конформера с *син*-аксиальными ацетокси-группами, соответствующий 2,4-диметиловый эфир (25б) принимает предпочтительно  $^1C_4$ -конформацию



(25a)  $R = Ac$  ;  $R' = Ac$

(25б)  $R = CH_3$  ;  $R' = CH_3$

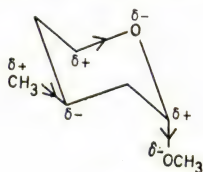
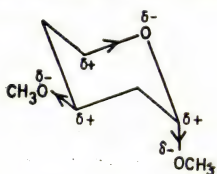
(25в)  $R = Ac$  ;  $R' = CH_3$

(25г)  $R = H$  ;  $R' = H$

\* В названии этого соединения приставка *эритро* относится к относительной конфигурации при  $C_2$  и  $C_4$ , несмотря на то, что эти хиральные центры разделены ахиральным атомом углерода  $C_3$ . Конфигурационное обозначение L определяет абсолютную конфигурацию при  $C_4$ .

с диэкваториальными метоксильными группами. Эта ситуация напоминает преобладание [57, 58]  ${}^1C_4$ -конформеров с *син*-аксиальным взаимодействием между ацетоксигруппами в случае 2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозилхлорида (12) и соответствующего фторида (13). Весьма заманчиво предположить, что эти конформеры стабилизирует электростатическое притяжение *син*-аксиальных ацетоксигрупп (ср. работу [58]). Однако было выдвинуто [30] более рациональное объяснение. Оно основано на предположении, что главным взаимодействием между *син*-аксиальными атомами кислорода является кулоновское отталкивание несвязанных электронов. Это отталкивание минимально, если атомы кислорода несут электроноакцепторные ацетильные группы, и значительно усиливается, если эти атомы несут электронодонорные метильные группы. Даже производное (25в) метил-3-дезоксид- $\beta$ -L-эритропентопиранозида (25г) с 2-ацетокси- и 4-метокси-заместителями существует в четыреххлористом углероде преимущественно как  ${}^1C_4$ -конформер, в котором эти заместители экваториальны. При замене в 2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозилфториде (13) ацетильных групп на бензоильные аномерный эффект ( $O:F$ ) заметно возрастает [58], что, возможно, объясняется аналогичными причинами.

Тем не менее в некоторых случаях в пираноидном кольце может действовать и электростатическое притяжение. Так, например, величина ( $O:OCH_3$ ) (1,40 ккал/моль) в 2,4-диметокситетрагидропиране (26) превышает таковую в 2-метокси-4-метилтетрагидропиране (27). Это объяснили [73] тем, что частич-



ные положительные заряды на атомах  $C_4$  и  $C_6$  тетрагидропиранового кольца могут стабилизировать ча-



стичный отрицательный заряд на атоме кислорода аномерной метоксигруппы.

3.2.3.3. *Природа растворителя.* В общем аномерный эффект значителен в растворителях с низкой диэлектрической проницаемостью (например, в четыреххлористом углероде) и незначителен в растворителях с высокой диэлектрической проницаемостью (например, в воде). Это иллюстрируется кислотно-катализируемым равновесием в случае 2-метокси-6-метилтетра-



Рис. 3.25. Кислотно-катализируемое равновесие между *цис*- и *транс*-2-метокси-6-метилтетрагидропиранами (см. табл. 3.4).

гидропирана (рис. 3.25), которое изучено в различных растворителях. Приведенные в табл. 3.4 результаты показывают, что в растворителях с высокой диэлектрической проницаемостью преобладание аксиальной метоксигруппы уменьшается.

Таблица 3.4

КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ РАВНОВЕСИЕ  
2-МЕТОКСИ-6-МЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРАНА  
(РИС. 3.25) В РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ  
[33В]

Растворитель	Диэлектри- ческая проницае- мость	$\Delta G_{25}^{\circ}$ ккал/моль
Четыреххлористый уг- лерод	2,24	0,74
1,4-Диоксан	2,21	0,60
Тетрагидрофуран	8,20	0,60
Нитробензол	34,8	0,43
Ацетонитрил	37,5	0,35

Однако влияние диэлектрической проницаемости растворителя на аномерный эффект и, следовательно, на конформационное равновесие часто конкурирует с другими, более важными эффектами сольватации, включая образование водородной связи. Так, метил-3-дезоксиг-β-г-эритропентопиранозид (25г) в растворителях, не способных к образованию сильных водородных связей с атомами водорода его гидроксильных групп, например в хлороформе, существует преимущественно [30] в виде  $^4C_1$ -конформера. Действительно, в этих условиях  $^4C_1$ -конформер стабилизирован внутримолекулярной водородной связью между *син*-аксиальными гидроксильными группами. Если же растворитель является сильным акцептором протонов, как, например, пиридин, диметилсульфоксид или вода, то предпочтителен конформер  $^1C_4$  вследствие образования водородных связей между его гидроксильными группами и молекулами растворителя. В табл. 3.5 приведены концентрации в мольных долях ( $N_{1C_4}$ ) конформера  $^1C_4$ , которые оценивались на основании данных по константам спин-спинового взаимодействия и оптическому вращению. Из данных этой таблицы также следует, что конформационное равновесие более чувствительно к различиям в сольватационных эффектах, чем к изменениям диэлектрической проницаемости.

Предполагается [30], что образование водородных связей между гидроксильными группами и молекулами растворителя — акцептора протонов (*S*) вызывает поляризацию связи  $O-H$  по типу  $(R-O \leftarrow H \leftarrow S)$ . Вызванное этим возрастание диполей  $R-O$ -связей достаточно велико, чтобы дестабилизировать  $^4C_1$ -конформер с *син*-аксиальными гидроксильными группами и повысить устойчивость конформера  $^1C_4$ . При изучении конформационного равновесия метил-3-дезоксиг-β-г-эритропентопиранозид (25г) было сделано [30] интересное наблюдение в отношении водородной связи. Как и ожидалось, в дихлорэтаноле это соединение существует преимущественно как  $^4C_1$ -конформер, а при добавлении диметилсульфоксида возникают некоторые весьма значительные изменения. При очень низких концентрациях диметилсульфоксида (примерно 7 молей

Таблица 3.5

ПРИБЛИЗИТЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ( $N_{1C_4}$ )  
 КОНФОРМЕРА  $^1C_4$   
 МЕТИЛ-3-ДЕЗОКСИ- $\beta$ -L-ЭРИТРОПЕНТОПИРАНОЗИДА  
 В РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ [30]

Растворитель	$J_{H_1, H_2}$ , Гц	$N_{1C_4}^a$ , мол. доли	$[\alpha]_D^{25}$ , град.	$N_{1C_4}^b$ , мол. доли	Диэлектрическая проницаемость (25 °C)
Хлороформ	2,2	0	142	0	4,2
Бензол	2,8	0,16	. . .	. . .	2,3
Ацетон	3,2	0,26	131	0,23	21
Ацетонитрил	3,4	0,32	127	0,31	39
Пиридин	4,35	0,57	113	0,60	12,3
Диметилсульфоксид	5,6	0,90	99	0,90	36
Вода	6,0	1	94	1	78

<sup>a</sup> Рассчитано из следующего соотношения (см. разд. 4.5.2):

$$J_{H_1, H_2}^{\text{набл}} = N_{1C_4} J_{H_1, H_2}^{D_2O} + (1 - N_{1C_4}) J_{H_1, H_2}^{CDCl_3}$$

<sup>b</sup> Рассчитано из следующего соотношения:

$$[\alpha]_D^{\text{набл}} = N_{1C_4} [\alpha]_D^{D_2O} + (1 - N_{1C_4}) [\alpha]_D^{CDCl_3}$$

на 1 моль диола) количество  $^4C_1$ -конформера возрастает до максимума, что проявляется в увеличении удельного вращения раствора. При последующем увеличении концентрации диметилсульфоксида удельное вращение быстро уменьшается, что свидетельствует о возрастании концентрации конформера  $^1C_4$ . Это наблюдение объясняют [30] следующим образом. При незначительной концентрации акцептора протонов происходит возрастание поляризации связей O—H со смещением электронов к атомам кислорода, что приводит к усилению внутримолекулярной водородной связи\* и, следовательно, к дополнительной стабили-

\* Очевидно имеется в виду водородная связь между обычным гидроксильным и гидроксильным, связанным с молекулой растворителя. — Прим. перев.



зации  $^4C_1$ -конформера. По мере добавления акцептора протонов отталкивание между *син*-аксиальными связями С—О становится сильнее, что сдвигает равновесие в сторону конформера  $^1C_4$ . В этом случае отталкивание между  $O_2$  и  $O_4$  довольно значительно в противоположность слабому отталкиванию между электроноакцепторными ацетильными группами в диацетате (25a) (разд. 3.2.3.2).

3.2.3.4. *Происхождение аномального эффекта.* Факторы, рассмотренные в разд. 3.2.3.1 — 3.2.3.3, вполне определенно указывают на полярное происхождение аномального эффекта. Разность энергий диполь-дипольного взаимодействия между аксиально и экваториально ориентированными полярными связями (рис. 3.18) можно рассчитать [1a, 55, 74] с позиций классической механики. Такой подход позволяет оценить энергии диполь-дипольного взаимодействия, если известны величины и относительные ориентации диполей, расстояния между ними и диэлектрическая проницаемость. Рассчитанные этим способом энергии диполь-дипольного взаимодействия для 2-хлор- (10) и 2-бромтетрагидропирана (11) составили [55] 2,7 и 2,4 ккал/моль соответственно. Сравнение этих величин с экспериментальными (2,65 и 3,2 ккал/моль) показывает, что для бромпроизводного их сходимость неудовлетворительна. При таких расчетах сталкиваются с рядом трудностей\* [10, 74, 75], причем всегда имеются значительные сомнения в достоверности полученных значений.

Такая ситуация вызвала разработку полуколичественных методов расчета диполь-дипольных взаимодействий. Для оценки вклада диполь-дипольных взаимодействий между двумя атомами кислорода в структурных фрагментах типа  $—O—CR_2—O—$  оказалось удобным [27, 43, 44, 50в, 52, 75—77] рассматривать

---

\* Не всегда удается точно локализовать диполи; часто сомнителен правильный выбор величины диэлектрической проницаемости. К тому же применение формулы классической механики в молекулярных масштабах неправомерно, особенно когда расстояния между диполями и размеры самих диполей являются величинами одного порядка.



взаимодействия между компонентами диполей вдоль осей тетраэдрически ориентированных  $sp^3$ -орбиталей неподеленных пар атомов кислорода. Общим правилом является то, что в наиболее стабильном конформере ациклических и циклических ацеталей число *син*-аксиальных\* неподеленных пар на атомах кислорода, вызывающих дипольное отталкивание, минимально\*\*. Рассмотрение всех возможных конформеров (рис. 3.26) диметоксиметана показывает, что *транс-транс*-конформер (а) имеет два *син*-аксиальных взаимодействия неподеленных пар, *гош-транс*-конформер (б) — одно *син*-аксиальное взаимодействие, а *гош-гош*-конформер (в) таких взаимодействий не имеет. Поэтому можно предсказать (ср. [50в]), что *гош-гош*-конформер (в) будет наиболее предпочтительным. Измерения дипольных моментов [80] и изучение дифракции электронов [81] показали, что это действительно так\*\*\*. Стремление к ослаблению взаимодействий

\* Использование этого термина объясняется одинаковой относительной геометрией «параллельных» неподеленных пар, локализованных тетраэдрически на  $sp^3$ -орбиталях, и аксиальных групп циклогексанового кольца, что обнаруживается при изучении молекулярных моделей. Хотя концепция направленных неподеленных пар оказалась плодотворной для полуколичественных рассуждений, имеются некоторые сомнения относительно ее теоретического обоснования, поскольку вполне возможно [10, 78], что несвязанные электроны на атомах кислорода значительно более размыты, чем это требуется  $sp^3$ -гибридизацией.

\*\* В более общем смысле Илиел [75, 76] назвал это явление *эффектом кроличьих ушей*. Если Лемье [77] рекомендовал считать термин аномерный эффект представляющим лишь исторический интерес, то Вольф [78] предложил назвать это явление *эффектом Эдварда — Лемье*. Было также высказано мнение [79], что, поскольку этот эффект хорошо изучен в обширной области конформационного анализа гетероциклических соединений, отпадает необходимость в специальных терминах для обозначения электронных эффектов. Тем не менее в настоящем контексте логично все же использовать термин *аномерный эффект*, создавая при этом, что он является частным проявлением более общего явления. Это явление следует считать электронным эффектом, т. е. эффектом, включающим электронное распределение.

\*\*\* Аналогичный вывод следует из расчетов по методу CNDO/2 и расширенному методу Хюккеля [см. Жданов Ю. А., Миняев Р. М., Минкин В. И., ДАН СССР, 211, 343 (1973)]. — Прим. перев.

между *син*-аксиальными электронными парами, вероятно, заставляет полиоксиметилен принять полностью скошенную спиральную конформацию [52, 75]\* в противоположность полиметилену с обычной планарной зигзагообразной конформацией.

2-Алкоситетрагидропираны также являются полезными модельными соединениями для изучения аномерного эффекта. 2-Алкоситетрагидропиран с эква-

82

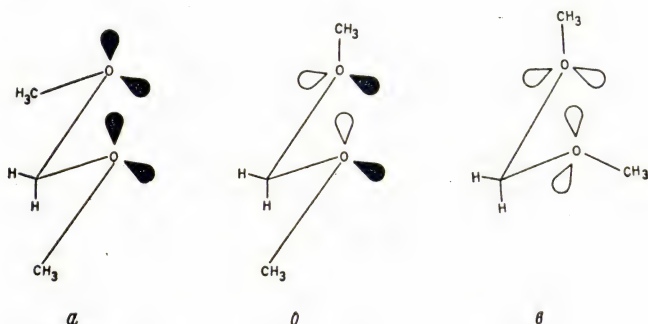


Рис. 3.26. Конформеры *транс-транс* (а), *гош-транс* (б) и *гош-гош* (в) диметоксиметана. Неподеленные пары, участвующие в *син*-аксиальных взаимодействиях, зачернены.

ториальной алкоксигруппой (рис. 3.27) имеет два конформера (*E1* и *E2*), полученных вращением вокруг экзоциклической связи С—О, с одним взаимодействием *син*-аксиальных неподеленных пар и третий конформер (*E3*) с двумя такими взаимодействиями. С другой стороны, когда алкоксильная группа аксиальна (рис. 3.27), два конформера (*A2* и *A3*) имеют по одному взаимодействию, а в третьем конформере (*A1*) взаимодействия между *син*-аксиальными неподеленными парами отсутствуют. Следовательно, можно предсказать, что аксиальный конформер будет стабильнее экваториального, и это предсказание хорошо согласуется с экспериментальными на-

\* См. также Миняев Р. М., Жданов Ю. А., Минкин В. И., Высокомол. соед., **Б16**, 190 (1974). — Прим. перев.

блюдениями. Более того, самым стабильным из аксиальных конформеров будет конформер A1, а из экваториальных — конформер E1, поскольку в конформере

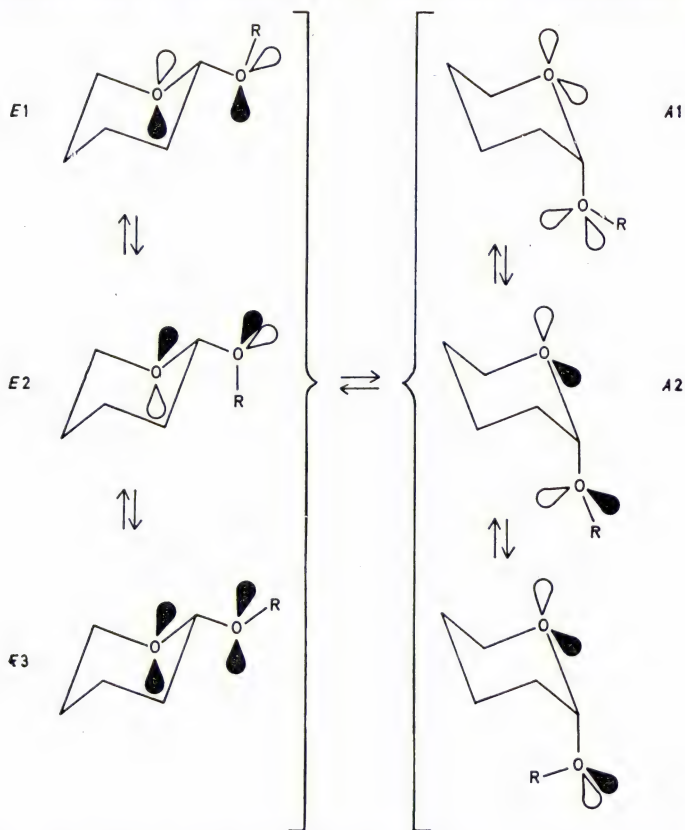


Рис. 3.27. Шесть возможных конформеров (*E1*, *E2*, *E3*, *A1*, *A2* и *A3*) 2-алкокситетрагидропирана (*R*=алкил).

*E2* имеется дестабилизирующее *син*-аксиальное взаимодействие между группой *R* и аксиальным атомом водорода при *C3*. Это предсказание также согласуется с экспериментальными фактами [77, 83, 84]. Измерения дипольных моментов и данные по константам

взаимодействия в ПМР-спектрах показали [84], что в апротонных растворителях аксиальные конформеры шести 2-алкокситетрагидропиранов существуют преимущественно в виде А1-конформеров, тогда как экваториальные конформеры существуют главным образом как конформеры Е1 или Е2 (различить два последних с помощью измерений дипольных моментов не удалось). Однако некоторые данные [77] по оптическому вращению (S)-2-метокситетрагидропирана указывают на стабилизацию А2-конформера в воде, возможно, за счет образования мостика Н—О—Н между *син*-аксиальными неподеленными парами. Рентгеноструктурный анализ пиранозидов показал\* (ср. [52] и [84]), что *во всех случаях* аксиальные аномеры существуют как А1-конформеры (например, метил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид [85] и метил-4,6-дихлор-4,6-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопиранозид [86]), а экваториальные аномеры — как Е1-конформеры (например, метил- $\beta$ -D-ксилопиранозид [87] и метил- $\beta$ -D-мальтопиранозид [88]). В растворе аксиальные аномеры также практически нацело существуют в виде А1-конформеров, однако экваториальные аномеры могут также содержать значительные количества Е2-конформеров, поскольку *экзоаномерный эффект*\*\* для конформеров Е1 и Е2 одинаков. К аналогичным выводам привело [83] сравнение величин вицинального спин-спинового взаимодействия между  $^{13}\text{C}$  меченого агликона и аномерным протоном в метил-D-глюкопиранозидах и их 2-дезоксипроизводных (см. разд. 4.5.2).

Существуют и другие способы интерпретации аномерного эффекта. Так, в работе [10] указывается, что в *транс*-2,5- и *транс*-2,3-дигалогендиоксанах [например, в соединениях (15) и (16)], а также в хлормето-

---

\* В кристаллическом состоянии структуру, а следовательно, и конформацию молекулы в значительной степени определяют межмолекулярные силы. Поэтому следует иметь в виду, что любое соответствие со свойствами раствора может быть просто случайным.

\*\* Лемье [77, 83] назвал *экзоаномерным эффектом* стремление аксиальных аномеров существовать в виде А1-конформеров, а экваториальных аномеров — в виде конформеров Е1 и Е2.



ксиметане аксиальные связи  $C-X$  (где  $X =$  галоген) длиннее, чем в хлоралканах, тогда как соседние связи  $C-O$  короче, чем в алифатических эфирах. Такую ситуацию объяснили [10] со стереоэлектронной точки зрения, что на примере хлорметоксиметана иллюстрируется на рис. 3.28, *а*. В каждом из двух энантиомер-

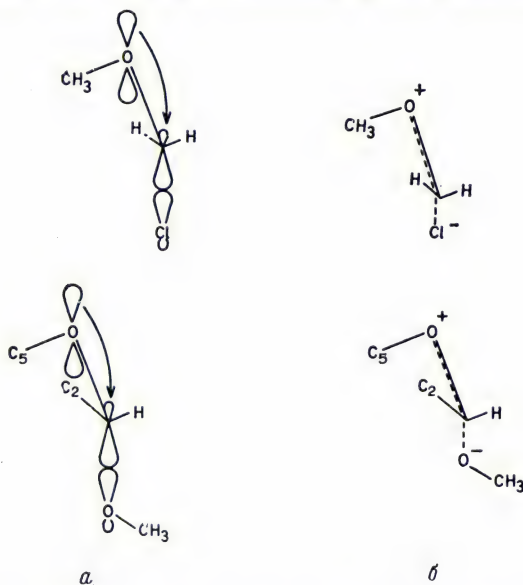


Рис. 3.28. Стереoeлектронное объяснение (*а*) аномерного эффекта в хлорметоксиметане и в  $\alpha$ -аномерах метил-D-гликопиранозидов; изображение в эквивалентных валентных связях (*б*).

ных конформеров, в которых атом хлора скошен относительно метильной группы (но не в конформере с их *транс*-расположением), *p*-орбиталь атома кислорода\* расположена особенно удобно для перекрывания с антисвязывающей  $\sigma$ -орбиталью связи  $C-Cl$ . Соответствующие валентные связи изображены на рис. 3.28, *б*. Этот вид делокализации усиливает связь

\* Предполагается  $sp^2$ -гибридизация атома кислорода, так как возбужденные состояния смешаны.

C—O и ослабляет связь C—Cl. В самом деле известно [89], что хлорметоксиметан существует преимущественно в виде *гош*-конформеров с необычно длинными связями C—Cl и необычно короткими C—O-связями. Как показано на рис. 3.28, ситуация в  $\alpha$ -аномерах метил- $\beta$ -D-глюкопиранозидов с аксиальной метоксигруппой сходна с ситуацией в *гош*-конформерах хлорметоксиметана. Этим можно объяснить [16] относительную стабильность метил- $\alpha$ -D-гликопиранозидов и относительное укорочение их эндоциклических связей C—O\*.

Проведенные недавно [78] расчеты по методу молекулярных орбиталей в приближении Хартри—Фока основывались на предположении [3], что барьерные механизмы можно анализировать на основании зависимости между взаимодействиями с преобладающим притяжением и преобладающим отталкиванием. В результате удалось воспроизвести [78] ожидаемую энергетическую диаграмму вращения вокруг связи C—O фторметанола—модельного соединения для изучения аномерного эффекта. Энергетические минимумы соответствуют (рис. 3.29) конформерам *б* и *е* с синклинальным расположением связей C—F относительно O—H-связей. Конформация *г*, в которой связи C—F и O—H *анти*-перипланарны, соответствует большому энергетическому максимуму в отличие от конформации *а* или *ж*, в которых связи C—F и O—H *цис*-перипланарны. Это позволяет предположить, что взаимопревращение энантиомерных конформеров *б* и *е* происходит через барьер, соответствующий торсионному углу  $0^\circ$ \*\*.

---

\* В одной из недавних работ по аномерному эффекту [David S., Eisenstein O., Herhe W. J., Salem L., Hoffmann R., J. Am. Chem. Soc., 95, 3806 (1973)] показано, что этот эффект вызывается двумя основными факторами: сверхблизким орбитальным контролем, который осуществляется с помощью несвязывающей орбитали связи C<sub>1</sub>—X (ср [10], стр. 73—74), что аналогично уже рассмотренному случаю, и энергетической неэквивалентностью неподеленных пар атома кислорода — *Прим. перев.*

\*\* То есть через конформацию *а*, а не через конформации *в* — *д*. — *Прим. перев.*

Важно также и то, что заслоненные конформации *в* и *д*, которые связаны барьером, соответствующим углу вращения  $180^\circ$ , не слишком отличаются по энергии от конформации *г*. Это означает, что взаимодействие связи C—F с неподеленными парами атома

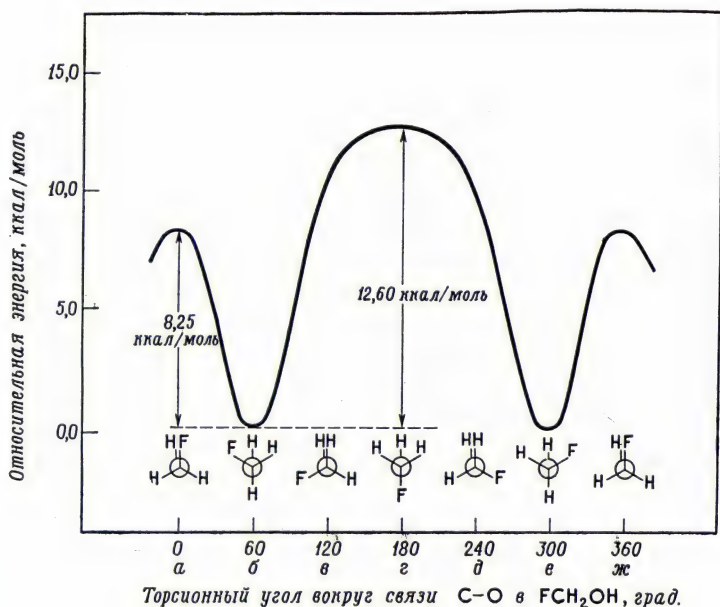


Рис. 3.29. Энергетическая диаграмма вращения вокруг связи C—O фторметанола [78].

кислорода во время ее поворота на  $120^\circ$  между торсионными углами  $120$  и  $240^\circ$  фактически остается постоянным. Отсюда было выдвинуто предположение [78], что неподеленные пары атома кислорода являются не направленными, а размытыми (диффузными), как показано на рис. 3.30, и что происхождение аномального эффекта во фторметаноле обусловлено взаимодействиями между связывающими

электронными парами полярных связей  $C-F$  и  $O-H^*$ .

При обсуждении причины или причин аномерного эффекта остается много нерешенных вопросов \*\*. Тем

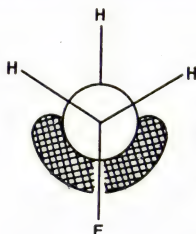


Рис. 3.30. Диффузные неподеленные пары атома кислорода фторметанола.

не менее количественную его оценку обычно можно получить эмпирически.

### 3.2.4. СВОБОДНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ЭНЕРГИИ

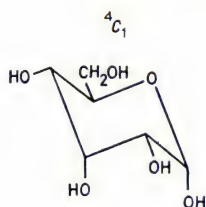
После изучения природы стерических и электронных взаимодействий в пираноидных кольцах можно перейти к предсказанию предпочтительности того или иного конформера в водном растворе. Свободную

\* Критика концепции «кроличьих ушей» и трактовка аномерного эффекта в рамках общей теории молекулярных орбиталей были развиты в недавних работах [Radom L., Hefre W. J., Pople J. A., J. Am. Chem. Soc., **94**, 2371 (1972); Jeffrey G. A., Pople J. A., Radom S., Carbohydrate Res., **25**, 117 (1972); Zhdanov Yu. A., Mingaev R. M., Minkin V. I., J. Mol. Structure, **16**, 357 (1973)] на примере фторметанола, метандиола и 2-метокситетрагидропирана. Из этих работ следует, что аномерный эффект не является результатом стерического или электронного взаимодействия несвязанных атомов или взаимодействия полярных связей, а обусловлен барьерами вращения относительно связи углерод — гетероатом. — Прим. перев.

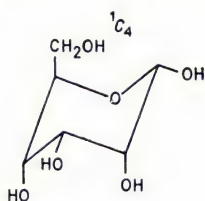
\*\* Например, насколько оправдано сравнение свойств хлорметоксиметана и фторметанола со свойствами диметоксиметана и пираноидных производных (ср. [10]). Кроме того, квантовомеханические расчеты не объясняют зависимости аномерного эффекта от природы растворителей [33в].



*$\alpha$ -D-аллопираноза*

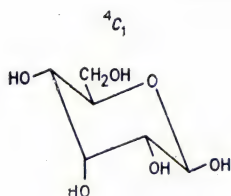


	ккал/моль
3 ( $O_1:O_2$ )	1,05
( $C_1:O_2$ )	0,45
( $O_a:O_a$ )	1,5
2 ( $O_a:H_a$ )	0,9
<b>Итого</b>	<b><u>3,9</u></b>

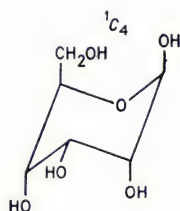


	ккал/моль
3 ( $O_1:O_2$ )	1,05
( $O_a:O_a$ )	1,5
2 ( $C_a:H_a$ )	1,8
( $O:OH$ )	1,00
<b>Итого</b>	<b><u>5,35</u></b>

*$\beta$ -D-аллопираноза*



	ккал/моль
3 ( $O_1:O_2$ )	1,05
( $C_1:O_2$ )	0,45
( $O_a:H_a$ )	0,9
( $O:OH$ )	0,55
<b>Итого</b>	<b><u>2,95</u></b>



	ккал/моль
2 ( $O_1:O_2$ )	0,70
( $O_a:O_a$ )	1,5
( $O_a:H_a$ )	0,45
( $C_a:O_a$ )	2,5
( $C_a:H_a$ )	0,9
<b>Итого</b>	<b><u>6,05</u></b>

Рис. 3.31. Свободные конформационные энергии  $^4C_1$ - и  $^1C_4$ -конформеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -D-аллопираноз,

конформационную энергию каждого кресловидного конформера можно вычислить суммированием всех стерических взаимодействий, используя значения, приведенные в табл. 3.1, и учитывая аномерный эффект в соответствии с правилами в конце разд. 3.2.2. На рис. 3.31 показано применение этого полуколичественного подхода при вычислении свободных конформационных энергий конформеров  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$   $\alpha$ - и  $\beta$ -D-аллопиранозы. На основании этих результатов можно ожидать, что оба аномера существуют предпочтительно в виде  ${}^4C_1$ -конформеров, что и соответствует действительности.

Таблица 3.6

СВОБОДНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ЭНЕРГИИ  
(ККАЛ/МОЛЬ) КОНФОРМЕРОВ  ${}^4C_1$  И  ${}^1C_4$ ,  
ВЫЧИСЛЕННЫЕ [22] ДЛЯ D-АЛЬДОГЕКСОПИРАНОВ  
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Альдогексopiаноза	$G_{C_1}^{\circ a}$	$G_{C_4}^{\circ a}$	Предпочтительный конформер	
			предсказано	найдено <sup>б</sup>
$\alpha$ -D-Аллоза	3,9	5,35	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\beta$ -D-Аллоза	2,95	6,05	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\alpha$ -D-Альтроза	3,65	3,85	${}^4C_1, {}^1C_4$	${}^4C_1, {}^1C_4$
$\beta$ -D-Альтроза	3,35	5,35	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\alpha$ -D-Галактоза	2,85	6,3	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\beta$ -D-Галактоза	2,5	7,75	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\alpha$ -D-Глюкоза	2,4	6,55	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\beta$ -D-Глюкоза	2,05	8,0	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\alpha$ -D-Гулоза	4,0	4,75	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\beta$ -D-Гулоза	3,05	5,45	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\alpha$ -D-Идоза	4,35	3,85	${}^4C_1, {}^1C_4$	${}^4C_1, {}^1C_4$
$\beta$ -D-Идоза	4,05	5,35	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\alpha$ -D-Манноза	2,5	5,55	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\beta$ -D-Манноза	2,95	7,65	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\alpha$ -D-Талоза	3,55	5,9	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\beta$ -D-Талоза	4,00	8,0	${}^4C_1$	${}^4C_1$

<sup>а</sup> Эти свободные конформационные энергии относятся к воображаемому пираноидному кольцу, свободному от всех несвязанных и электронных взаимодействий.

<sup>б</sup> С помощью ПМР-спектроскопии [22, 23, 90, 91].

В табл. 3.6—3.8 приведены свободные конформационные энергии *D*-альдогексопираноз [22], *D*-альдопентопираноз [22] и *D*-кетогексопираноз соответственно. Когда разность свободных энергий конформеров меньше 0,7 ккал/моль, что при комнатной температуре соответствует смеси 77:23, в таблицах указаны оба конформера (ср. [22]). Экспериментальные данные по соответствующим равновесиям, полученные с помощью ПМР-спектроскопии [22, 23, 90—92] и также приведенные в таблицах, показывают достаточно хорошее совпадение с предсказанными ситуациями.

Таблица 3.7

СВОБОДНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ЭНЕРГИИ  
(ККАЛ/МОЛЬ) КОНФОРМЕРОВ  $^4C_1$  И  $^1C_4$ ,  
ВЫЧИСЛЕННЫЕ [22] ДЛЯ *D*-АЛЬДОПЕНТОПИРАНОЗ  
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Альдопентопираноза	$G_{^4C_1}^{\circ a}$	$G_{^1C_4}^{\circ a}$	Предпочтительный конформер	
			предсказано	найдено <sup>б</sup>
$\alpha$ -D-Арабиноза	3,2	2,05	$^1C_4$	$^1C_4$
$\beta$ -D-Арабиноза	2,9	2,4	$^4C_1, ^1C_4$	$^1C_4$
$\alpha$ -D-Ликсоза	2,05	2,6	$^4C_1, ^1C_4$	$^4C_1, ^1C_4$
$\beta$ -D-Ликсоза	2,5	3,55	$^4C_1$	$^4C_1$
$\alpha$ -D-Рибоза	3,45	3,55	$^4C_1, ^1C_4$	$^4C_1, ^1C_4$
$\beta$ -D-Рибоза	2,5	3,1	$^4C_1, ^1C_4$	$^4C_1, ^1C_4$
$\alpha$ -D-Ксилоза	1,95	3,6	$^4C_1$	$^4C_1$
$\beta$ -D-Ксилоза	1,6	3,9	$^4C_1$	

<sup>а</sup> Эти свободные конформационные энергии относятся к воображаемому пираноидному кольцу, свободному от всех несвязанных и электронных взаимодействий.

<sup>б</sup> С помощью ПМР-спектроскопии [22, 23, 90, 91].

Помимо этого, методами дифракции рентгеновских лучей и нейтронов было установлено (ср. работу [93]), что изученные до сих пор производные гексопираноз с *глюко*-, *манно*- и *галакто*-конфигурациями в кристаллическом состоянии существуют как конформеры  $^4C_1(D)$  или  $^1C_4(L)$ . Среди кристаллических

Таблица 3.8

СВОБОДНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ЭНЕРГИИ  
(ККАЛ/МОЛЬ) КОНФОРМЕРОВ  ${}^4C_1$  И  ${}^1C_4$ ,  
ВЫЧИСЛЕННЫЕ ДЛЯ D-КЕТОГЕКСОПИРАНОЗ  
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Кетогексопираноза	$G_{C_1}^{\circ a}$	$G_{C_4}^{\circ a}$	Предпочтительный конформер	
			предсказано	найдено <sup>б</sup>
$\alpha$ -D-Фруктоза	3,63	3,85	${}^4C_1, {}^1C_4$	
$\beta$ -D-Фруктоза	4,95	2,85	${}^1C_4$	
$\alpha$ -D-Психоза	3,90	5,35	${}^4C_1$	
$\beta$ -D-Психоза	5,00	3,55	${}^1C_4$	
$\alpha$ -D-Сорбоза	2,30	6,55	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\beta$ -D-Сорбоза	3,85	4,35	${}^4C_1, {}^1C_4$	
$\alpha$ -D-Тагатоza	2,50	6,00	${}^4C_1$	${}^4C_1$
$\beta$ -D-Тагатоza	4,30	4,00	${}^4C_1, {}^1C_4$	${}^1C_4$

<sup>а</sup> Эти свободные конформационные энергии относятся к воображаемому пираноидному кольцу, свободному от всех несвязанных и электронных взаимодействий.

<sup>б</sup> С помощью ПМР-спектроскопии [92].

пентопираноидных сахаров (ср. работу [73]) метил- $\beta$ -D-ксилопиранозид и  $\beta$ -D-ликсоза существуют в виде  ${}^4C_1$ -конформеров, тогда как  $\beta$ -D-арабиноза и 2-дезоксид- $\beta$ -D-рибоза — в виде  ${}^1C_4$ -конформеров. Из кетопираноидных производных  $\alpha$ -L-сорбоза существует как  ${}^1C_4$ -конформер [94],  $\alpha$ -D-тагатоza — как  ${}^4C_1$ -конформер [95], а  $\beta$ -D-фруктоза — как  ${}^1C_4$ -конформер [95].

Когда аномер является смесью конформеров  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$ , его свободная энергия ниже, чем у *каждого* конформера в отдельности в силу энтропии смешения (ср. разд. 3.1.1 и работы [21—23]). Относительную свободную энергию каждого аномера ( $G_{\text{аномер}}^{\circ}$ ) можно рассчитать по формуле

$$G_{\text{аномер}}^{\circ} = N_{C_1} G_{C_1}^{\circ} + N_{C_4} G_{C_4}^{\circ} + RT (N_{C_1} \ln N_{C_1} + N_{C_4} \ln N_{C_4}), \quad (9)$$



где  $N_{C_1}$  и  $N_{C_4}$  — мольные доли конформеров, которые можно получить решением следующих уравнений:

$$G_{C_1}^{\circ} - G_{C_4}^{\circ} = -RT \ln (N_{C_1}/N_{C_4}) \quad (10)$$

и

$$N_{C_1} + N_{C_4} = 1. \quad (11)$$

Свободные энергии  $G_{\alpha}^{\circ}$  и  $G_{\beta}^{\circ}$  аномеров альдогексо-, альдопенто- и кетогексопираноз (табл. 3.9) были рассчитаны (ср. работы [21—23]) с использованием значений  $G_{C_1}^{\circ}$  и  $G_{C_4}^{\circ}$ , приведенных в табл. 3.6, 3.7 и 3.8.

Таблица 3.9

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ СВОБОДНЫЕ ЭНЕРГИИ  
И ПРОЦЕНТНОЕ СОДЕРЖАНИЕ  $\alpha$ -АНОМЕРА  
ПРИ РАВНОВЕСИИ В D-АЛЬДОГЕКСО-,  
D-АЛЬДОПЕНТО- И D-КЕТОГЕКСОПИРАНОЗАХ  
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ [22, 23]

Пираноза	$G_{\alpha}^{\circ}$ , ккал/моль	$G_{\beta}^{\circ}$ , ккал/моль	$G_{\text{пираноза}}^{\circ}$ , ккал/моль	Содержание $\alpha$ -аномера, %	
				рассчи- тано	найдено <sup>a</sup>
Глюкоза	2,4	2,05	1,8	36	36
Манноза	2,5	2,95	2,25	68	67
Галактоза	2,85	2,5	2,25	36	27
Талоза	3,55	4,0	3,3	68	58
Аллоза	3,85	2,95	2,85	18	20
Альтроза	3,35	3,35	2,95	50	40
Гулоза	3,85	3,05	2,85	21	22
Идоза	3,65	4,0	3,4	64	46
Ксилоза	1,9	1,6	1,35	37	33
Ликсоза	1,85	2,4	1,65	72	71
Арабиноза	1,95	2,2	1,65	60	63
Рибоза	3,1	2,3	2,15	20,5	26
Сорбоза	2,3	3,65	2,25	92	...
Тагатоza	2,5	3,7	2,5	89	...
Фруктоза	3,35	2,85	2,65	28	...
Психоза	3,55	3,15	2,9	33	...

<sup>a</sup> С помощью ПМР-спектроскопии [22, 23].

Вклады фуранозных и других форм не учитывались. Из разностей свободных энергий аномеров можно вычислить соотношения последних при равновесии. Эти соотношения в виде процентного содержания  $\alpha$ -аномеров в табл. 3.9 выделены в столбец под заголовком «Рассчитано». Значения процентного содержания  $\alpha$ -аномеров в водных растворах при равновесии, полученные прямым интегрированием соответствующих ПМР-спектров, выделены в столбец под заголовком «Найдено». Сравнение наблюдаемых и вычисленных величин демонстрирует [22, 23] приемлемую сходимость, за исключением идозы. Это не удивительно, если учесть, что идоза — наименее стабильная из всех пираноз, причем искажение кресловидных конформеров или даже значительные вклады конформеров искаженной ванны серьезно обесценивают некоторые из допущений, принятых в данном методе расчета.

Относительные свободные энергии пираноз ( $G^\circ_{\text{пираноза}}$ ) в водных растворах при равновесии связаны выражением

$$G^\circ_{\text{пираноза}} = N_\alpha G^\circ_\alpha + N_\beta G^\circ_\beta + RT(N_\alpha \ln N_\alpha + N_\beta \ln N_\beta), \quad (12)$$

где  $N_\alpha$  и  $N_\beta$  — мольные доли аномеров, которые можно оценить, решив уравнения

$$G^\circ_\alpha - G^\circ_\beta = -RT \ln (N_\alpha/N_\beta) \quad (13)$$

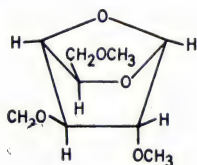
и

$$N_\alpha + N_\beta = 1. \quad (14)$$

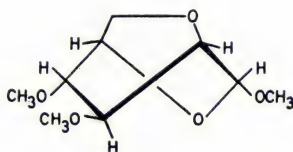
Величины  $G^\circ_{\text{пираноза}}$ , полученные этим способом [22, 23], также приведены в табл. 3.9. По-видимому, не удивительно, что наиболее распространенные природные пираноидные производные соответствуют наиболее стабильным конфигурационным изомерам. Так, глюкоза, галактоза, манноза, ксилоза и фруктоза обычно встречаются в виде пираноидных производных, другие же формы практически отсутствуют.

### 3.2.5. НЕКРЕСЛОВИДНЫЕ ПИРАНОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Пираноидные кольца некоторых ангидросахаров принимают конформации, отличные от кресловидных. Так, в 1,4-ангидро-2,3,6-три-О-метил- $\beta$ -D-галактопиранозиде [96] пиранозное кольцо вынуждено принять форму  ${}^1,4B$ -конформера (28), а гликозидное кольцо метил-2,6-ангидро-3,4-ди-О-метил- $\alpha$ -D-маннопиранозида [97], возможно, существует в виде  ${}^2S_0$ -конформера (29).

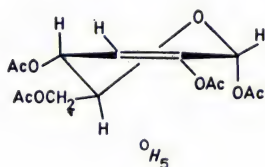


(28)

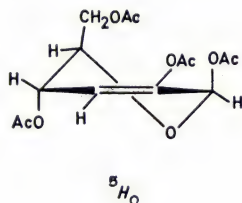


(29)

В случае эпокисей и ненасыщенных производных пираноидные кольца стремятся принять полукресловидную конформацию. Например, согласно данным ПМР-спектроскопии [98],  $\alpha$ -аномер 1,2,4,6-тетра-О-ацетил-3-дезоксид-эритрогексен-2-озы существует преимущественно в виде  ${}^0H_5$ -конформера (30), тогда как  $\beta$ -аномер склонен существовать в виде  ${}^5H_0$ -конформера (31). В обоих конформерах аномерная ацетоксигруппа является квазиаксиальной.



(30)



(31)

### 3.3. АЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Хорошо известно [1a], что для *n*-бутана предпочтительны *анти*-, а не *гауш*-конформеры (ср. разд. 1.1). Так, при комнатной температуре соотношение *анти*-

и *гош*-конформеров составляет около 2 : 1. Кроме того, полиметиленовые углеводороды стремятся принять планарные зигзагообразные конформации, в которых все атомы углерода лежат в одной плоскости (ср. работы [82] и [99]). Поэтому вначале уместно рассмотреть (ср. работы [93], [100] и [101]) планарные зигзагообразные конформеры ациклических производных углеводо-  
дов.

Планарные зигзагообразные конформеры трех пентитов изображены на рис. 3.32. При внимательном изучении молекулярных моделей в ксилите и рибите обнаруживаются важные несвязанные взаимодействия между «параллельными» гидроксильными группами в положениях 1,3. Такое взаимодействие аналогично [102, 103] взаимодействию между 1,3-диаксиальными гидроксилами в циклогексановом кольце, и потому мы будем относить его к *син*-аксиальному. Из всех взаимодействий в ациклических производных *син*-аксиальные — наиболее дестабилизирующие и в значительной степени определяют относительные заселенности различных конформеров.

Из данных табл. 3.1 очевидно, что *син*-аксиальные взаимодействия между гидроксильными группами в ксилите и рибите вносят значительное напряжение (1,5 ккал/моль) в планарные зигзагообразные конформации (рис. 3.32). Это напряжение можно ослабить вращением вокруг связи  $C_3-C_4$  \*, как показано на рис. 3.33 для ксилита. Рассмотрение величин *син*-аксиальных взаимодействий приводит к выводу, что заселенность конформера *б* будет значительно превышать заселенности конформеров *а* и *в*. Таким образом, мы можем предсказать, что ациклические производные с *ксило*-конфигурацией \*\* в растворе будут существовать преимущественно в виде конформеров типа *б*. С другой стороны, следует ожидать, что аци-

---

\* Или вокруг связи  $C_2-C_3$ , поскольку зигзагообразные конформеры ксилита и рибита имеют плоскость симметрии и вращения вокруг указанных связей будут изоэнергетическими. (Плоскость симметрии проходит через  $H_3$ ,  $C_3$  и  $O_3$ . — Прим. перев.)

\*\* Такое же общее предсказание справедливо и для ациклических производных с *рибо*-конфигурацией.



клические производные с *арабино*- и *ликсо*-конфигурацией будут существовать преимущественно в виде планарных зигзагообразных конформеров.

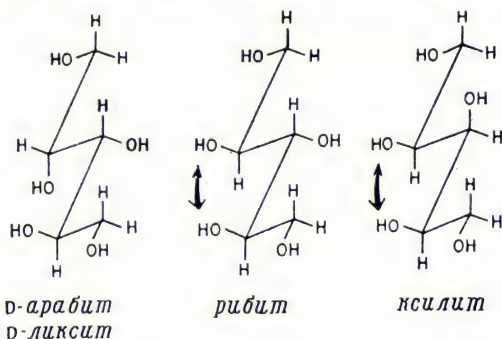


Рис. 3.32. Планарные зигзагообразные конформеры трех пентитов. *син*-Аксиальные взаимодействия обозначены обоюдными стрелками.

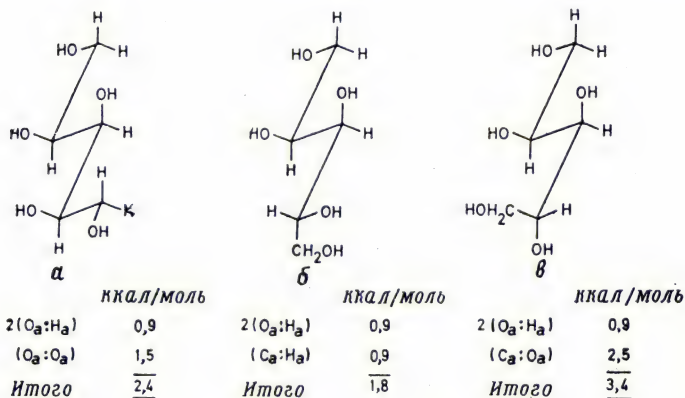
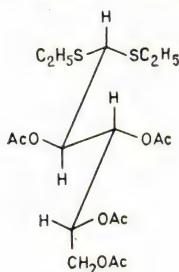


Рис. 3.33. Три конформера ксилита, полученные вращением вокруг  $C_3-C_4$ -связи.

Эти предсказания подкреплены экспериментальными наблюдениями. Исследования ряда ациклических производных с *рибо*- и *ксило*-конфигурацией методом ПМР-спектроскопии показали [102—105], что в наиболее стабильных конформерах имеются 1,2-*гош*-рас-

положения атомов углерода в цепи; такие конформеры были названы [1026] *серповидными*. Например, диэтилдитиоацеталь тетра-О-ацетил-*D*-рибозы (32),



(32)

по-видимому, существует преимущественно в виде серповидного конформера с 1,2-*гош*-расположением атомов  $C_2$  и  $C_5$ . В кристаллическом моногидрате гидробромида рибофлавина фрагмент рибита существует [106] в виде серповидного конформера с 1,2-*гош*-расположением атомов  $C_1$  и  $C_4$ . Ациклические производные с *арабино*- и *ликсо*-конфигурациями и в растворе [102—105], и в кристаллическом состоянии [93, 107] принимают планарные зигзагообразные конформации\*.

На рис. 3.34 показано число *син*-аксиальных взаимодействий между гидроксильными группами в планарных зигзагообразных конформерах гекситов. В галактите и манните оно равно *нулю*, в глюкозе (глюките) и альтрите (талите) имеется по *одному* в каждом, а в аллите и идите — по *два* в каждом. Можно, следовательно, ожидать, что в виде планарных зигзагообразных конформеров будут существовать лишь ациклические производные с *галакто*- и *манно*-конфигурацией. Остальные же будут содержать заметные количества серповидных или иных конформеров с изогнутой углеродной цепью. Пока что ПМР-спектры

\* Аналогичная закономерность была обнаружена [Defaye J., Garnaire D., Horton D., Muesser M., Carbohydrate Res., 21, 407 (1972)] для ациклических диметилацеталей сахаров. — Прим. перев.

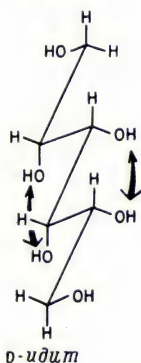
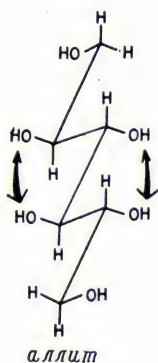
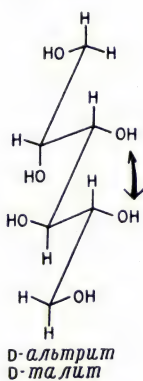
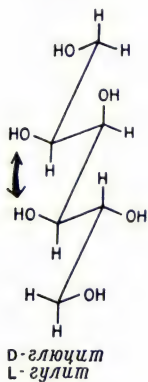
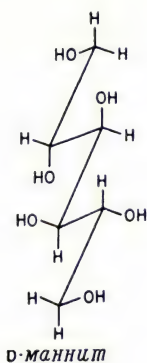
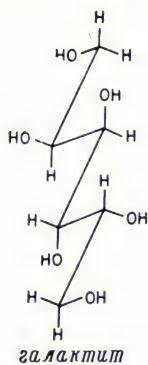


Рис. 3.34. Планарные зигзагообразные конформеры шести гекситов. *син*-Аксиальные взаимодействия обозначены обоюдными стрелками.

[1026] и рентгеноструктурный анализ [107, 108] подтвердили преимущественно планарный зигзагообразный характер конформеров ациклических производных с *галакто-* и *манно-*конфигурацией как в растворе, так и в кристаллическом состоянии. С другой стороны, *D*-глюцит\*, *D*-идит и аллит в кристаллическом состоянии существуют [107] как конформеры с изогнутой углеродной цепью.

Растворы альдоз содержат ациклические *аль-*формы, находящиеся в структурном равновесии с циклическими формами. Однако, концентрация *аль-*форм (как правило, частично гидратированных) в водных растворах слишком низка и не поддается регистрации методом ПМР-спектроскопии. Тем не менее, как свидетельствует полярографическое определение [109]\*\*, содержание *аль-*формы в водном растворе глюкозы при концентрации 0,655 моль/л составляет 0,0026%. Это соответствует разности свободных энергий ациклической и циклической форм глюкозы порядка 7 ккал/моль. Уже отмечалось, что глюкоза — наиболее устойчивый представитель альдогексопираноз (разд. 3.2.4) и что планарный зигзагообразный конформер ее *аль-*формы имеет одно *син-*аксиальное взаимодействие (см. настоящий раздел). Из этого следует, что в водных растворах маннозы и галактозы, *аль-*формы которых не имеют *син-*аксиальных взаимодействий в планарных зигзагообразных конформе-

---

\* Любопытно отметить, что *D*-глюконат калия в кристаллическом состоянии существует [106] как планарный зигзагообразный конформер. По-видимому, в этом производном *син-*аксиальное взаимодействие между гидроксильными группами при  $C_2$  и  $C_4$  не столь значительно по сравнению с межмолекулярными взаимодействиями в кристалле.

\*\* Позднее было показано (Overend W. G., Peacock A. R., Smith J. B., J. Chem. Soc., 1961, 3427), что скорость полярографического восстановления моносахаридов не связана с концентрацией их *аль-*форм. Более надежные результаты получены методом ИК-спектроскопии [Swenson C. A., Barker R., Biochemistry, 10, 3151 (1971) и циркулярного дихроизма [Avirad G., England S., Listowsky J., Carbohydrate Res., 14, 365 (1970)], однако круг соединений в этих исследованиях ограничен. — Прим. перев.



рах, а пиранозные формы менее стабильны, чем у глюкозы, концентрация аль-форм будет более высокой.

### 3.4. ФУРАНОИДНЫЕ КОЛЬЦА

Обсуждение фураноидных колец следует начать с рассмотрения конформационных свойств цикlopentана. Три наиболее симметричные конформации цикlopentана показаны на рис. 3.35. Планарная кон-

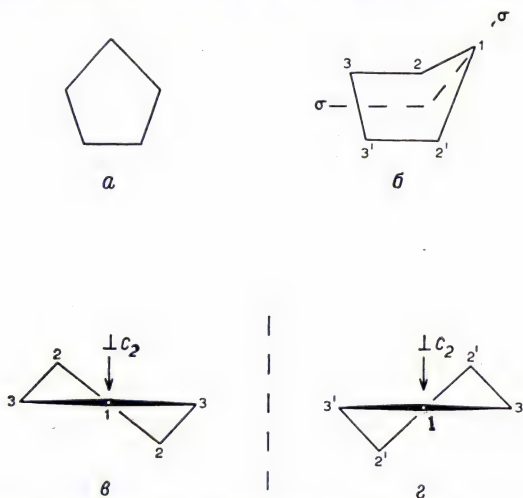


Рис. 3.35. Планарная (а), конвертообразная (б) и твист- (в и г) конформации цикlopentана.

формация (а), у которой все пять атомов углерода находятся в одной плоскости, принадлежит к точечной группе  $D_{5h}$ . Конвертообразная конформация (б) \*, в которой один атом углерода выведен из плоскости, определяемой остальными четырьмя атомами, имеет плоскость  $\sigma$  (точечная группа  $C_s$ ), и ее часто называют  $C_s$ -конформацией. Твист-конформация \* имеет

\* Имеется целая последовательность конвертообразных и твист-конформаций, отвечающих различным степеням вывода из стандартной плоскости одного или двух атомов соответственно.

два атома, равноудаленных от плоскости, которая проходит через среднюю точку между этими двумя атомами и три остальных атома. Эта конформация существует в виде двух энантиомерных форм (*v* и *g*), каждая из которых имеет ось симметрии  $C_2$  (точечная группа  $C_2$ ), и потому часто называется  $C_2$ -конформацией. Молекулы циклопентана обладают большой гибкостью, причем расчеты указывают [4а, 110, 111], что энергии конформаций  $C_s$  и  $C_2$  примерно одинаковы. Энергетический барьер взаимопревращения этих двух форм посредством псевдовращения, вероятно, меньше величины  $RT$ , и потому нельзя с определенностью зафиксировать какие-либо энергетические минимумы. Это означает, что  $C_s$  и  $C_2$ -конформации не могут быть квалифицированы как конформеры [112].

В планарной конформации все атомы или заместители в 1,2-*цис*-положениях заслонены. Некоторые из этих заслоненных взаимодействий ослабляются в конформации  $C_s$ , где заслонены только 1,2-*цис*-ориентированные атомы или заместители в положениях 3 и 3'. В конформации  $C_2$  все атомы или заместители в 1,2-*цис*-положениях частично заторможены, что ослабляет несвязанные взаимодействия. Однако одновременно возрастает напряжение, вызванное деформацией углов между связями\*, что компенсирует это ослабление.

В случае фураноидного кольца цикл псевдоротационных переходов конверт — твист-конформация включает десять конвертообразных (*E*) и десять твист-конформаций (*T*). Если атомы фураноидного кольца пронумеровать, как указано в разд. 2.7, а кольцевой кислород обозначить через 0, то *E*- и *T*-конформации обозначаются согласно приведенным ниже правилам (ср. [18г] и [20]).

1. Стандартные плоскости для *E*- и *T*-конформаций выбирают таким же образом, как и для  $C_s$ - и  $C_2$ -конформаций циклопентана.

---

\* Вследствие уменьшения суммы углов изогнутого многоугольника по сравнению с плоским. Это означает уменьшение валентного угла данного атома при выводе его из плоскости. — Прим. перев.

2. Кольцевые атомы, лежащие над стандартной плоскостью (нумерация по часовой стрелке сверху), обозначают индексами вверх слева от символа конформации, а кольцевые атомы, лежащие под стандартной плоскостью, обозначают индексами вниз справа от символа конформации.

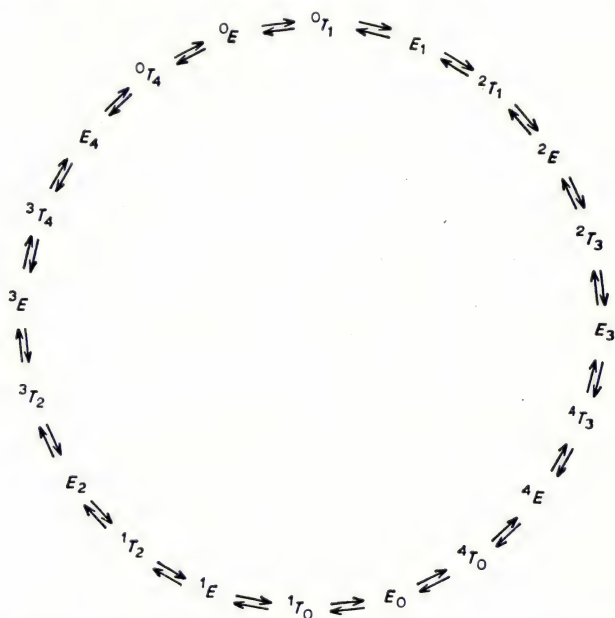


Рис. 3.36. Цикл псевдовращения фураноидного кольца при переходах конверт — твист-конформация.

С учетом этих правил цикл псевдоротационных переходов для фураноидного кольца имеет вид, представленный на рис. 3.36.

Некоторые соображения о стабильности фураноидного кольца следуют из экспериментальных данных. Известно [109], что в водном диоксане при 25 °C 4-оксибутаналь и 5-оксипентаналь существуют в виде лактолов, находящихся в равновесии с соответствующими ациклическими оксальдегидами, причем

содержание последних составляет 11,4 и 6,2% соответственно (ср. разд. 2.7). Если исходить из равенства свободных энергий двух ациклических форм, то разность между изменениями свободных энергий при циклизации, вычисленная из приведенных выше процентных соотношений, составит 0,4 ккал/моль. Эту величину можно считать мерой стабильности тетрагидропиранола-2 в сравнении с тетрагидрофурано-2. Однако у сахаров эта разность в относительной стабильности, по-видимому, увеличится, поскольку заместители должны дестабилизировать фураноидное кольцо в большей степени, чем пираноидное.

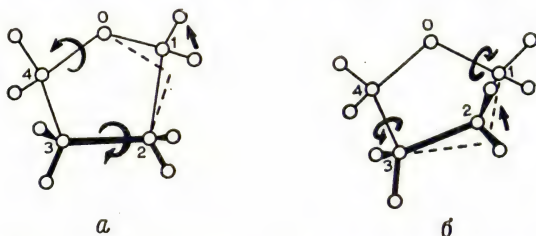


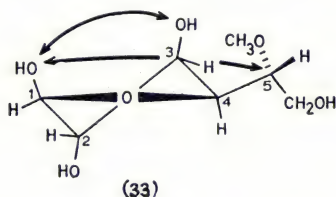
Рис. 3.37. Выведение атома  $C_1$  (а) и  $C_2$  (б) из плоскости фураноидного кольца [113].

Несвязанные взаимодействия между 1,2-*цис*-заместителями в фураноидных кольцах можно ослабить путем образования складчатых конформаций [23, 50в, 72, 113, 114]. Как видно из рис. 3.37, а, при выведении атома  $C_1$  из плоскости четырех оставшихся атомов ослабевают *цис*-1,2-несвязанные взаимодействия между заместителями при  $C_1$ ,  $C_2$  и  $C_3$ , но не между заместителями при  $C_3$  и  $C_4$ . Выведение из плоскости атомов  $C_4$  или О приводит к тем же результатам. Однако если из плоскости остальных четырех атомов выведен либо  $C_2$ , либо  $C_3$ , как показано на рис. 3.37, б для атома  $C_2$ , то ослабевают все *цис*-1,2-несвязанные взаимодействия. Следовательно, можно предсказать, что *E*-конформации с выведением атома  $C_2$  или  $C_3$  из плоскости кольца (т. е. конформации  ${}^2E$ ,  $E_2$ ,  ${}^3E$  и  $E_3$ ) будут стабильнее остальных. Тогда заместители при всех атомах углерода, кроме  $C_1$ , должны принять ква-



зиекваториальную или изоклиналную ориентации с одновременным сдвигом связей углерод — заместитель по направлению к плоскости кольца. Исключение из этого правила составляют ориентации электроотрицательных групп при  $C_1$ , поскольку аномерный эффект действует и в фураноидных кольцах [23, 114, 115]. Так, гидроксильная группа при  $C_1$  должна принять квазиаксиальную ориентацию, при которой связь  $C—O$  отклоняется от плоскости кольца.

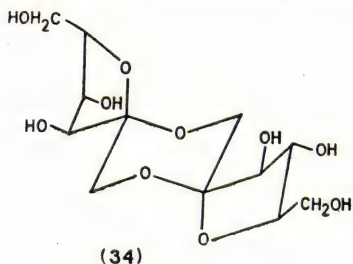
Ввиду неблагоприятности *цис*-1,2-взаимодействий можно предсказать (ср. [23]), что более стабильным будет аномер фуранозы с *транс*-ориентацией гидроксильных групп при  $C_1$  и  $C_2$ . В общем именно так и происходит [72, 116, 117]. Однако аномер с *транс*-гидроксильными группами при  $C_1$  и  $C_2$  и дополнительным *син*-1,3-взаимодействием будет дестабилизирован по сравнению с другим аномером. Так, 5-О-метил- $\beta$ -D-глюкоза существует [23] преимущественно в  $^3T_2$ -конформации (33), которая имеет два *син*-1,3-взаимодей-



ствия между  $O_1$  и  $O_3$  и между  $O_1$  и  $C_5$ . Эти взаимодействия могут быть ослаблены аномеризацией в  $\alpha$ -аномер. И действительно, при равновесии это соединение содержит [23] примерно равные количества каждого аномера.

В результате псевдowращения переходы  $^1T_2 \rightleftharpoons E_2 \rightleftharpoons \rightleftharpoons ^3T_2 \rightleftharpoons ^3E \rightleftharpoons ^3T_4$  и  $^2T_1 \rightleftharpoons ^2E \rightleftharpoons ^2T_3 \rightleftharpoons E_3 \rightleftharpoons ^4T_3$  осуществляются без каких-либо 1,2-заслоненных взаимодействий (ср. [118]). По этой причине маловероятно, что любая из этих *E*- или *T*-конформаций сама по себе соответствовала реальному энергетическому минимуму для данного фураноидного сахара. Иными словами, это означает, что энергетические барьеры

между ними скорее всего не превышают величину  $RT$ . Если это действительно так, то эти конформации не соответствуют конформерам. Поэтому растворы фураноидных сахаров следует рассматривать как набор быстро взаимопревращающихся конформаций, а данные их ЯМР-спектроскопии интерпретировать с точки зрения конформаций, усредненных во времени (ср. [23, 118, 119]). Все проведенные до сих пор ЯМР-спектроскопические исследования в растворах выявили (например, [115, 118, 120—123]) у фураноидных моноциклических производных складчатость в районе  $C_2—C_3^*$ . Это справедливо и для спирособъединения, 1',2-ангидро-[1-( $\alpha$ -D-фруктофуранозил)]- $\beta$ -D-фруктофуранозы. Здесь среднюю конформационную картину лучше всего можно представить \*\* [114] конформацией (34), в которой одно фураноидное кольцо показано



в  $^2E$ -конформации, а другое — в  $^3E$ -конформации, т. е. из стандартных плоскостей двух фруктофураноидных колец выведены атомы  $C_2$  и  $C_3$  соответственно \*\*\*.

\* Из недавних работ в этой области см. *Alföldi J., Peciar C., Palovčik R., Kovác P.*, Carbohydrate Res., **25**, 249 (1972); *Streefkerk D. G., de Bie M. J. A., Vliegenthart J. F. J.*, Carbohydrate Res., **33**, 249, 350 (1974). В двух последних работах исследованы высокочастотные (220 и 330 МГц) ПМР-спектры триметилсилильных производных фруктофуранозы и галактофуранозы и показано, что для них характерны  $^4E$ - и  $^4T_5$ -конформации. — Прим. перев.

\*\* См. также *Binkley R. W., Binkley W. W., Grey A. A.*, Carbohydrate Res., **28**, 365 (1973). — Прим. перев.

\*\*\* С точки зрения электронных эффектов интересна аксиальная ориентация фуранозидных атомов кислорода по отношению к 1,4-диоксановому кольцу [ср. формулы (15)—(18), разд. 3.2.3]. Иными словами, конформации, принимаемые обоими фураноид-

Наконец, многочисленные рентгеноструктурные исследования фураноидных производных, включая ряд нуклеозидов и нуклеотидов, пока что обнаружили складчатость только при  $C_2$  или  $C_3$  (ср. [93, 124]).

### 3.5. СЕПТАНОИДНЫЕ КОЛЬЦА

Расчеты Хендриксона [4, 12, 14] по конформациям циклогептана с минимальной энергией показали наличие четырех конформаций со сходными энергетическими характеристиками. В порядке возрастания энергии они располагаются в следующий ряд [4в]: искаженное кресло (6,0 ккал/моль), кресло (7,4 ккал/моль), искаженная ванна (8,4 ккал/моль) и ванна (8,7 ккал/моль) \*. Изучение свойств симметрии этих конформаций (рис. 3.38) показывает, что каждая из конформаций кресла ( $C$ ) и ванны ( $B$ ) имеет плоскость  $\sigma$ . Конформации искаженного кресла ( $TC, TC'$ ) и искаженной ванны ( $TB, TB'$ ) зеркальной симметрией не обладают, но зато имеют ось симметрии  $C_2$  и поэтому могут существовать в двух энантиомерных формах. Гибкость циклогептанового кольца \*\* делает возможными взаимопревращения конформаций кресла и искаженного кресла, а также ванны и искаженной ванны путем псевдовращения [4, 12, 14]. В цикле псевдоротационных переходов кресло — искаженное кресло конформации искаженного кресла соответствуют энергетическим минимумам, т. е. являются конформерами, а конформации кресла соответствуют переходным состояниям.

---

ными кольцами, обеспечивают квазиаксиальную ориентацию атомов кислорода диоксанового кольца относительно фураноидных колец, т. е. осуществляется аномерный эффект.

\* По отношению к энергии кресловидного конформера циклогексана.

\*\* Экспериментальным доказательством гибкости семичленных колец является способность *транс*-циклопентандиола-1,2 образовывать (ср. [125]) *O*-изопропилиденное производное. Кроме этого, изучение [126] внутримолекулярной водородной связи в *цис*- и *транс*-циклопентандиолах-1,2 указывает на величину торсионных углов между проекциями связей  $C-O$  в  $42$  и  $51^\circ$  соответственно.

В случае септаноидного кольца цикл псевдоротационных переходов кресло — искаженное кресло\* включает четырнадцать конформаций кресла ( $C$ ) и столько же конформаций искаженного кресла ( $TC$ ).

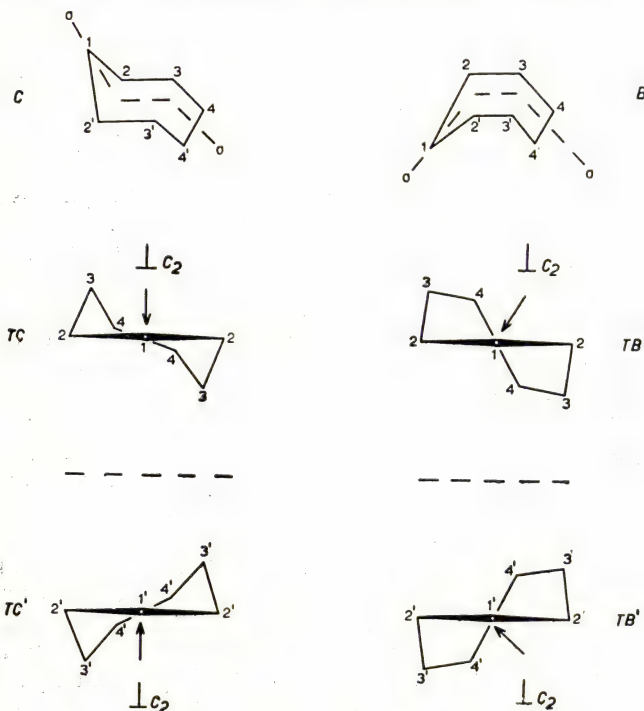


Рис. 3.38. Конформации кресла ( $C$ ), ванны ( $B$ ), искаженного кресла ( $TC$  и  $TC'$ ) и искаженной ванны ( $TB$  и  $TB'$ ) циклогептана.

При нумерации атомов септаноидного кольца обычным способом от 0 до 6 различные  $TC$ - и  $C$ -конформации определяются следующими правилами:

\* Предполагается, что в цикле псевдоротационных переходов ванна — искаженная ванна конформации искаженной ванны обладают достаточно высокой энергией и поэтому вносят минимальный вклад в конформационное равновесие.



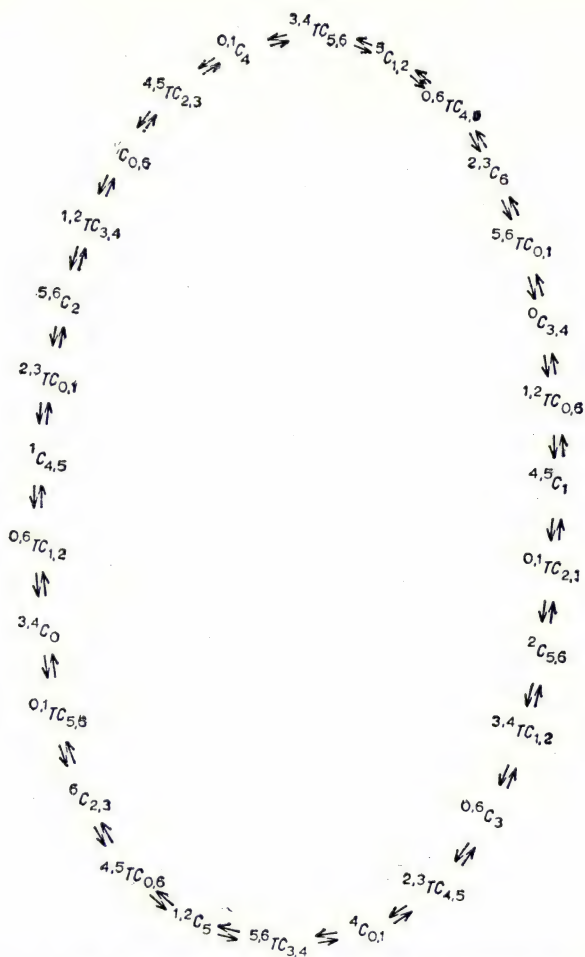


Рис. 3.39. Цикл псевдовращения септаноидного кольца при переходах кресло — искаженное кресло.

1. Стандартную плоскость для конформации *ТС* выбирают так, чтобы положения 1 и 2 (или 1' и 2') \* и средняя точка между положениями 4 (или 4') лежали в одной плоскости. Для конформации *С* стандартную плоскость выбирают так, чтобы в ней находились положения 2, 2', 3 и 3' \*\*.

2. Кольцевые атомы, лежащие над стандартной плоскостью (нумерация по часовой стрелке сверху), обозначают индексами сверху слева от символа конформации, тогда как кольцевые атомы, лежащие под

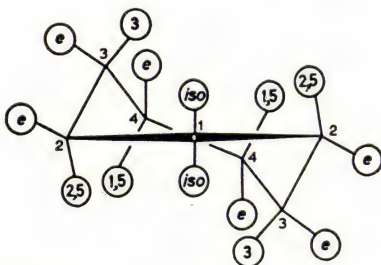


Рис. 3.40. Аксиальные (*a*), экваториальные (*e*) и изоклиналиные (*iso*) положения в *ТС*-конформере циклогептана. Цифры указывают энергии напряжения (ккал/моль) метильной группы в различных аксиальных положениях.

стандартной плоскостью, обозначают индексами снизу справа от символа конформации.

При соблюдении этих правил цикл псевдоротационных переходов кресло — искаженное кресло для септаноидного кольца выглядит, как показано на рис. 3.39. На основании относительных энергий напряжения конформаций кресла и искаженного кресла для циклогептана можно предположить, что *ТС*-конформации являются более стабильными формами септаноидного кольца, т. е. соответствуют конформерам. Кроме того, при наличии в септаноидном кольце заместителей они могут принимать аксиальную, эква-

\* Нумерация положений в конформациях *ТС* и *ТС'* показана на рис. 3.38.

\*\* Нумерация положений в конформации *С* показана на рис. 3.38.

ториальную или изоклиналную ориентации, как показано на рис. 3.40 для  $TC$ -конформера циклогептана. На рис. 3.40 указаны также дополнительные энергии напряжения, возникающие при монозамещении на ме-

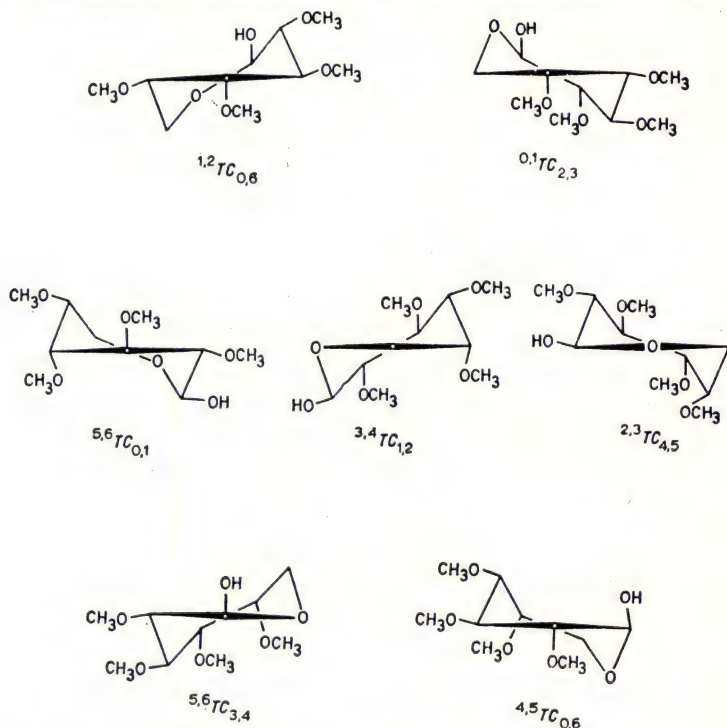
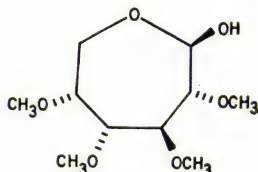


Рис. 3.41. Наиболее устойчивые конформеры 2,3,4,5-тетра-О-метил- $\beta$ -D-глюкосептанозы (35).

тильную группу в различных аксиальных положениях циклогептанового кольца (ср. [14]).

Согласно экспериментальным данным, ни одна из альдоексоз в водном растворе практически не существует в форме септанозы. Однако замещение гидроксильных групп при  $C_4$  и  $C_5$  препятствует циклизации в фуранозную или пиранозную форму (например, в 2,3,4,5-тетра-О-метил-D-глюкозе), и тогда образуются

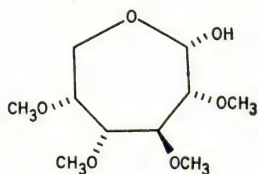
[127] септанозные сахара. Исследование конформеров цикла псевдоротационных переходов кресло — искаженное кресло для 2,3,4,5-тетра-О-метил-β-D-глюкосептанозы (35) показывает (рис. 3.41), что среди них



(35)

имеются два конформера ( $^{1,2}TC_{0,6}$  и  $^{0,1}TC_{2,3}$ ) без аксиальных заместителей и три конформера ( $^{5,6}TC_{0,1}$ ,  $^{3,4}TC_{1,2}$  и  $^{2,3}TC_{4,5}$ ) с *одним* аксиальным заместителем в положении 2a или 3a \*. Два других возможных конформера ( $^{5,6}TC_{3,4}$  и  $^{4,5}TC_{0,6}$ ) имеют соответственно *один* аксиальный заместитель в положении 4a и *два* аксиальных заместителя в положениях 2a и 4a \*, но в отличие от остальных конформеров стабилизированы аномерным эффектом. Таким образом, в конформационное равновесие β-аномера вносят значительный вклад по крайней мере семь конформеров.

В противоположность этому для α-аномера (36)



(36)

любой  $TC$ -конформер цикла псевдоротационных переходов кресло — искаженное кресло содержит по крайней мере *один* аксиальный заместитель. Как показано на рис. 3.42, все четыре конформера ( $^{1,2}TC_{0,6}$ ,

\* Эти положения соответствуют положениям в  $TC$ -конформере цикlopentана, изображенном на рис. 3.40.



$^{0,1}TC_{2,3}$ ,  $^{5,6}TC_{3,4}$  и  $^{4,5}TC_{0,6}$ ) обладают одним аксиальным заместителем в положении 4a\*. Первые два конформера стабилизированы по сравнению с двумя другими за счет аномерного эффекта. Из этого следует, что  $\beta$ -D-септаноза будет более стабильна, чем  $\alpha$ -D-септаноза\*\*. Действительно, данные ПМР-спектроскопии

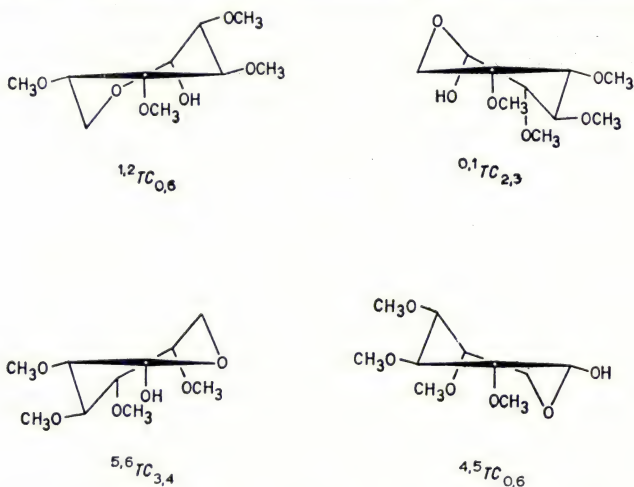


Рис. 3.42. Наиболее устойчивые конформеры 2,3,4,5-тетра-О-метил- $\alpha$ -D-глюкосептанозы (36).

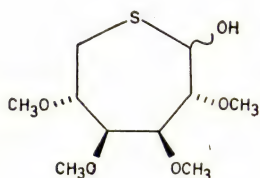
свидетельствуют о том [127], что в равновесном хлороформном растворе 2,3,4,5-тетра-О-метил-D-глюкозы содержится 60%  $\beta$ -септанозы и 40% ациклической формы, а  $\alpha$ -септаноза отсутствует. Это соотношение показывает, что относительная свободная энергия  $\beta$ -септанозы является величиной одного порядка с относительной свободной энергией ациклической формы, стабильность которой ниже стабильности глюкopiраноидного кольца примерно на 7 ккал/моль.

\* См. сноску на стр. 138.

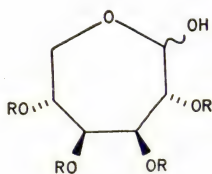
\*\*  $\beta$ -D-Септаноза более выгодна и с точки зрения энтропии смешения, так как она существует в виде большего числа конформеров.

Поэтому не удивительно, что в равновесных смесях альдогексоз не удается обнаружить септанозные формы.

В литературе приведено лишь несколько примеров моноциклических септаноидных сахаров, хотя 1,6-ангидрогексопиранозы (разд. 2.10) и 2,7-ангидрогепталопиранозы несомненно содержат септаноидные кольца (ср. [127]). В 6-дезоксигекса-6-меркапто-2,3,4,5-тетра-О-метил-Д-галактосептанозе (37) присутствует тиосептанозное кольцо [128]. Известно также, что 2,3,4,5-тетра-О-ацетил-Д-галактоза (38) и 2,3,4,5-тетра-О-метил-Д-галактоза (39) существуют [129, 130] в виде септаноз.



(37)



(38) R = Ac

(39) R = CH<sub>3</sub>

### 3.6. ОЛИГО- И ПОЛИСАХАРИДЫ

Конформационные свойства олиго- и полисахаридов определяются [16, 131—137] двумя факторами: 1) конформациями индивидуальных моносахаридных остатков и 2) относительными конформациями соответствующих пар моносахаридных остатков, соединенных друг с другом гликозидными связями.

Пока что детальному конформационному анализу подвергались олиго- и полисахариды только с пиранозными остатками. Поэтому мы рассмотрим те случаи, когда моносахаридными остатками углеводных полимеров являются различные пираноидные производные. Естественно, что для конформационного анализа таких полимеров необходимо прежде всего знание конформационных свойств пираноидных моносахаридов (разд. 3.2). Большинство моносахаридов

(например, D-глюко-, D-галакто-, D-манно- и D-ксило-пиранозы), которые входят в состав полисахаридов, существуют в виде  ${}^4C_1$ -конформеров. Поэтому во многих случаях для каждого моносахаридного остатка сравнительно легко получить [131—137] системы атомных координат, особенно если известны данные по кристаллической структуре.

Если углу при гликозидной связи принимать приемлемое значение (обычно около  $117^\circ$ ), то для описания конформации целлобиозного остатка [рис. 3.43; ср. (46) в разд. 2.11], являющегося первичным структурным фрагментом целлюлозы — главного полисахаридного компонента клеточных стенок высших ра-

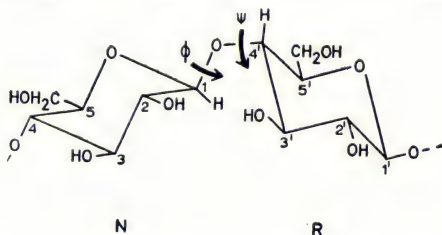


Рис. 3.43. Определение параметров  $\phi$  и  $\psi$  для остатка целлобиозы.

стений, необходимо знать только две другие переменные [132, 136]. Это торсионные углы между связями  $C_1-H_1$  и  $O_{4'}-C_{4'}$  и между связями  $C_{4'}-H_{4'}$  и  $O_{4'}-C_1$  обозначенные на рис. 3.43 параметрами  $\phi$  и  $\psi^*$  соответственно. Остатки D-глюкопиранозы можно обозначить **N** (ближе к невосстанавливающему концу целлюлозной цепи) и **R** (ближе к восстанавливающему концу целлюлозной цепи). В каждом остатке начало атомных координат совпадает с гликозидным атомом кислорода ( $O_{4'}$ ), причем в остатке **N** ось  $x$  совмещена со связью  $O_{4'}-C_1$ , а в остатке **R** — со связью  $O_{4'}-C_{4'}$ . Плоскости  $xz$  определяются плоскостями, проходящими через  $O_{4'}$ ,  $C_1$ ,  $H_1$  и через  $O_{4'}$ ,  $C_{4'}$ ,  $H_{4'}$  соответственно, а оси  $y$  перпендикулярны этим плоскостям.

\* Ввиду сложности данной системы параметры  $\phi$  и  $\psi$  лучше всего считать непрерывными переменными.

Конформацию с  $\phi = \psi = 0^\circ$  можно определить произвольно, как, например, такую, в которой  $H_1$  и  $H_{4'}$  находятся в той же плоскости, что и  $C_1$ ,  $O_{4'}$ ,  $C_{4'}$ , а геометрия у гликозидного атома кислорода ( $O_{4'}$ ) соответствует изображенной на рис. 3.43. Координаты любой конформации целлобиозного остатка, определяемой параметрами  $\phi$  и  $\psi$ , можно получить посредством стандартных математических выражений для переноса и вращения наборов осей. Новые координаты остатка **R**, которые определяются по отношению к осям остатка **N**, можно получить поворотом осей остатка **R** вначале вокруг связи  $O_{4'}-C_{4'}$  на угол  $\psi$ , затем вокруг оси  $y$  в плоскости  $C_1$ ,  $O_{4'}$ ,  $C_{4'}$  на угол, дополнительный к углу при гликозидном атоме кислорода ( $O_{4'}$ ), и, наконец, вокруг связи  $O_{4'}-C_1$  на угол  $\phi$ . Из этих координат можно вычислить межатомные расстояния, а также оценить степень несвязанных взаимодействий и возможность образования водородных связей. Для проверки указанным способом множества возможных конформаций и их отбора можно запрограммировать электронный компьютер.

В одном из приближений [131—136] конформации считаются «полностью дозволенными» при отсутствии несвязанных взаимодействий между двумя атомами на расстояниях, меньших суммы их вандерваальсовых радиусов. Конформации считаются «предельно дозволенными», если все несвязанные взаимодействия между парами атомов осуществляются на расстояниях не больше суммы их вандерваальсовых радиусов и не меньше этой суммы, умноженной на 0,9. При отборе всевозможных конформаций остатков целлобиозы (рис. 3.43) через интервал для  $\phi$  и  $\psi$  в  $10^\circ$  было найдено [132] только 24 «полностью дозволенные» и 21 «предельно дозволенная» конформации из общего числа  $36^2 = 1296$ . Этот результат представлен на рис. 3.44 в виде так называемой «конформационной карты», показывающей [132, 136], какие комбинации величин  $\phi$  и  $\psi$  удовлетворяют указанным выше условиям. Важно отметить, что конформер, соответствующий кристаллической структуре целлобиозы [138, 139],



оказался внутри «предельно дозволенной» области. Если учесть, что 96% относительных конформаций  $\beta$ -1,4-D-глюкозных остатков являются «недозволенными» [132, 136], не удивительно, что целлюлозная цепь

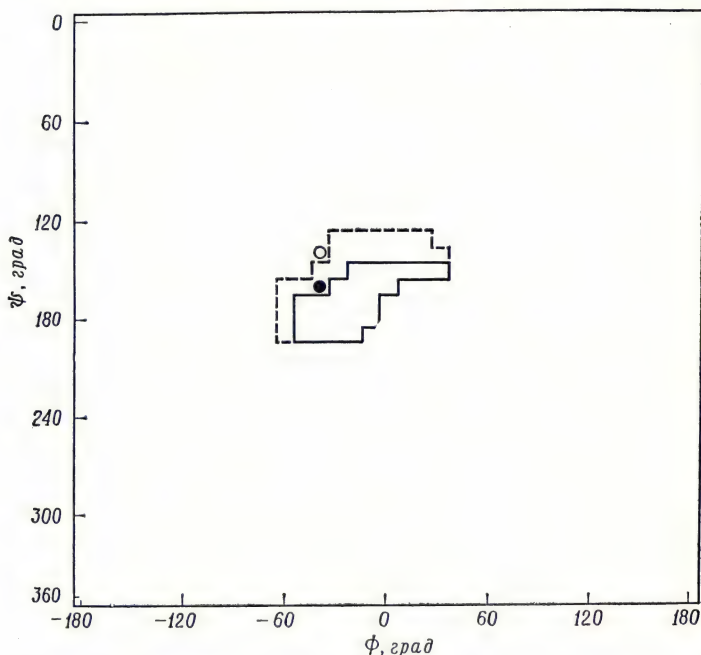


Рис. 3.44. «Конформационная карта» для остатка целлобиозы [132, 136].

● кристаллическая структура целлобиозы; ○ «германсовская» конформация целлюлозы.

представляет собой нечто «жесткое» [140]. Относительные конформации этих остатков в цепи задаются [131—137] параметрами  $(\phi_1, \psi_1)$ ,  $(\phi_2, \psi_2)$ ,  $(\phi_3, \psi_3)$  и т. д. При равенстве этих параметров для каждой гликозидной связи общей конформацией является конформация правильной спирали. Такая спираль характеризуется параметрами  $n$  и  $h$ , где  $n$  — число моносахаридных остатков на один оборот спирали, а

$h$  — высота остатка, спроектированная на ось спирали.

Систематическое исследование всех возможных конформаций целлюлозы показывает [132, 136], что «германсовская», или «изогнутая», конформация [141], соответствующая значениям ( $-25^\circ$ ,  $146^\circ$ ) для каждой пары ( $\phi$ ,  $\psi$ ) и схематично представленная на рис. 3.45, является единственной конформацией, от-

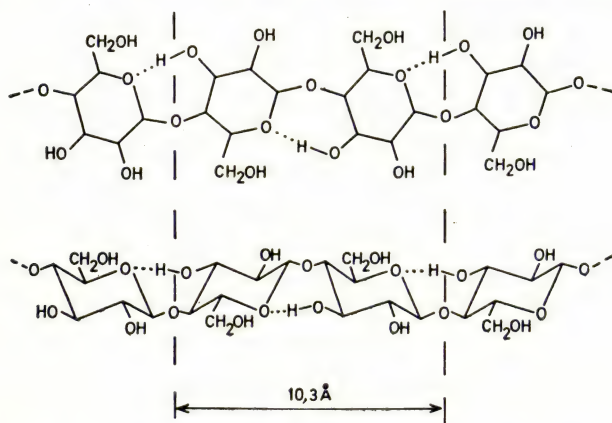


Рис. 3.45. «Германсовская» конформация целлюлозы, показанная в двух различных проекциях. Водородные связи между  $O_5$  и  $H_3$  изображены точками.

носителю свободной от несвязанных взаимодействий. Она согласуется с данными рентгеноструктурного анализа целлюлозы [142], согласно которым имеется ось симметрии второго порядка\* (т. е.  $n = 2$ ) и величина проекции высоты остатка равна  $5,15 \text{ \AA}$ , а также предусматриваются водородные связи между атомами  $O_5$  и  $H_3$  соседних остатков. Поскольку для обозначения конформации полимерной цепи с извест-

\* В случае правильной спирали, уже охарактеризованной параметрами  $n$  и  $h$ , это соответствует винтовой оси второго порядка, включающей вращение вокруг оси спирали на  $180^\circ$  с последующим переносом  $h$ .

ной первичной структурой обычно употребляют термин *вторичная структура*, можно считать, что «германсовская» конформация ( $-25^\circ$ ,  $146^\circ$ ) соответствует наиболее вероятной вторичной структуре целлюлозы.

Проводились также [132] более подробные расчеты, основанные на предположении о том, что наиболее важные вклады в разности суммарной внутримолекулярной энергии [ $E_T$  в уравнении (4)] различных вторичных структур целлюлозы обусловлены несвязанными взаимодействиями ( $E_r$ ) между атомами и группами соседних остатков D-глюкопиранозы\*. При таких расчетах не учитывались вклады, обусловленные разностями напряжений при деформации связей ( $E_d$ ) и деформации углов между связями ( $E_\theta$ ), а также вклады торсионных напряжений ( $E_t$ ) и электронных взаимодействий ( $E_e$ ). Не учитывались также разности энергий водородных связей, сольватации и кристаллической решетки, хотя некоторые из этих факторов оценивались качественно. Эти расчеты позволили установить, что конформация целлобиозы в кристаллическом состоянии, соответствующая значениям ( $\phi$ ,  $\psi$ ) ( $-42^\circ$ ,  $162^\circ$ ), близка к энергетическому минимуму для несвязанных взаимодействий, причем ее энергия должна слегка повышаться, чтобы облегчить образование водородных связей между  $O_5$  и  $O_{3'}$ . Данные ПМР-спектроскопии действительно подтверждают [143] наличие таких водородных связей в растворе диметилсульфоксида. Конформация с минимальной энергией способна также образовать кристаллическую решетку, полностью насыщенную водородными связями [138, 139].

Хотя вторичная структура целлюлозы, отображенная «германсовской» конформацией, имеет несколько более высокую энергию несвязанных взаимодействий, чем конформация целлобиозы, она также предусматривает образование водородных связей между  $O_5$  и  $O_{3'}$ , что подтверждено экспериментальными

---

\* При рассмотрении несвязанных взаимодействий оксиметильной группы с другими атомами и группами ее считают [132] эквивалентной метильной группе (ср. разд. 3.2.2).

исследованиями [144], в частности инфракрасным дихроизмом. Некоторое возрастание энергии несвязанных взаимодействий в этом случае, возможно, компенсируется эффективной упаковкой цепей целлюлозы в кристалле. Последняя возможна *лишь* при наличии в полимерной цепи простой винтовой оси симметрии. В противном случае плотная упаковка невозможна.

Одной из важнейших функций полисахаридов в природе является их способность образовывать *гели* \*, что широко проявляется в царстве бактерий, растений и животных. В последние годы Рис с сотрудниками горячо отстаивал точку зрения, согласно которой образование гелей некоторыми полисахаридами обусловлено возникновением межмолекулярных связей между полисахаридными цепями. Характер такого взаимодействия полимерных цепей с данной вторичной структурой определяет *их третичную структуру*. Важность третичной структуры для установления общей структуры полисахаридов продемонстрировали [133, 135—137, 145] результаты исследования семейства родственных полисахаридов, экстрагируемых из красных морских водорослей, так называемых каррагининов (см. разд. 2.12). Эти полисахариды обладают достаточно правильными первичными структурами и потому очень удобны для изучения взаимосвязи вторичной и третичной структур полисахаридов с их свойствами в твердом состоянии и в растворе. Они удобны также в качестве моделей для изучения гелеобразования.

В разд. 2.12 отмечалось, что один из каррагининов,  $\kappa$ -каррагинин, обладает [136, 146] первичной структурой неявно повторяющегося типа, отвечающей формуле на рис. 3.46. Некоторые из остатков 4-О-замещенной 3,6-ангидро- $\beta$ -галактопиранозы замещены на остатки  $\beta$ -галактопиранозо-6-сульфата, причем остатки обоих типов частично сульфированы при  $S_2$ . Другим водорастворимым компонентом красных морских

---

\* Гель проявляет свойства как жидкого, так и твердого состояния.



водорослей является ι-каррагинин, также обладающий неявно повторяющимся типом первичной структуры. В его формуле на рис. 3,46, б около 10% остат-

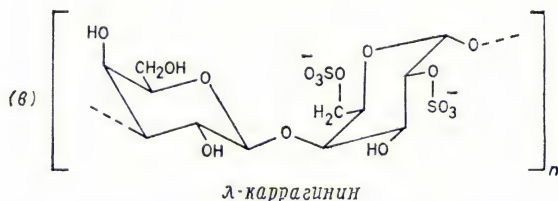
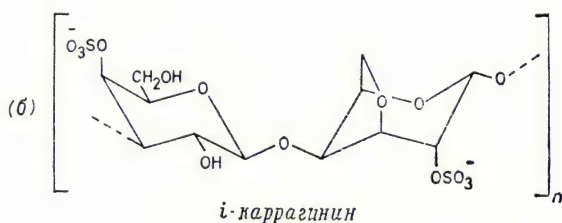
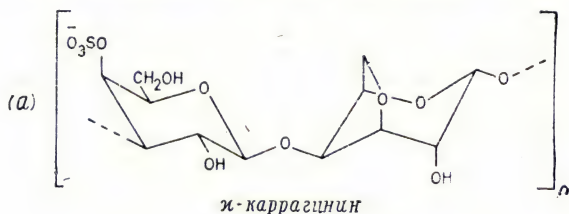


Рис. 3.46. Первичные структуры *κ*- (а), *ι*- (б) и *λ*-каррагинина (в).

ков 3,6-ангидро-D-галактопиранозо-2-сульфата замещено на остатки D-галактопиранозо-2,6-дисульфата. Наконец, в третьем компоненте, λ-каррагинине, с первичной структурой [136, 147] также неявно повторяю-

щегося типа (рис. 3.46, в) некоторые остатки 3-О-замещенной D-галактопиранозы сульфированы при C<sub>2</sub>. ж- и ι-Каррагининам можно придать более регулярную первичную структуру путем их обработки борогидридом щелочного металла [148]. Последний вызы-

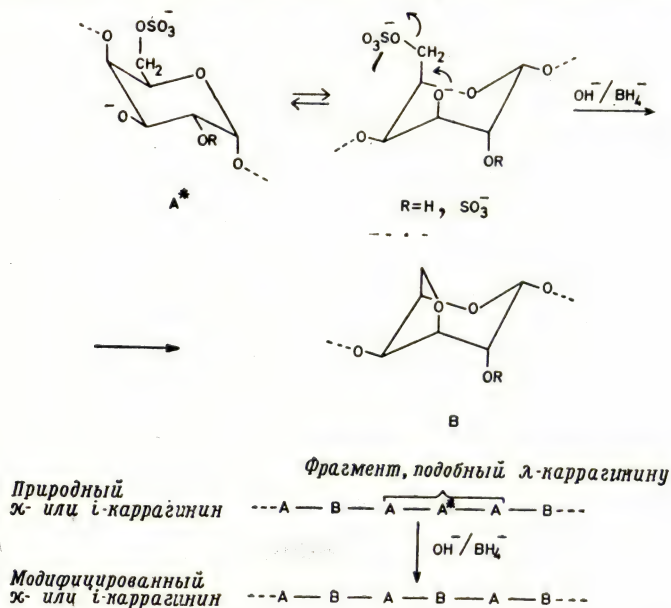


Рис. 3.47. Превращение природных ж- и ι-каррагининов в модифицированные.

A\* — 3-О-замещенный остаток D-галактопиранозы.

вает внутримолекулярное нуклеофильное замещение (рис. 3.47) в 4-О-замещенных остатках, сульфированных при C<sub>6</sub> (A\*) с образованием соответствующего 3,6-ангида (B)\*. Если пренебречь [136] положе-

\* Присутствие в реакционной смеси борогидрида подавляет катализируемую основаниями деполимеризацию (часто называемую [149] «отслаиванием»), которая начинается с восстанавливающего конца полисахарида. Борогидрид восстанавливает его до соответствующего глицидного производного, прекращая тем самым «отслаивание» со стороны восстанавливающего конца.

нием сульфатной группы в 3-О-замещенных остатках (А), становится очевидным, что природные  $\kappa$ - и  $\iota$ -каррагинины содержат фрагменты, подобные  $\lambda$ -каррагинину. В дальнейшем мы увидим, какие важные последствия имеет это обстоятельство для вторичной, а следовательно, и для третичной структуры  $\kappa$ - и  $\iota$ -каррагининов.

Изучение дифракции рентгеновских лучей на ориентированных волокнах солей ряда одновалентных катионов показало [135], что периоды идентичности для осей волокон  $\kappa$ - и  $\iota$ -каррагининов равны 24,6 и 13,0 Å соответственно. Полученные рентгенограммы интерпретируются наиболее полно, если предположить, что волокна каждого из этих полимеров содержат полисахаридные цепи, расположенные в виде *двойных спиралей*, причем на каждом обороте одинарной спирали располагаются три дисахаридных остатка. В  $\iota$ -каррагинине остатки одной спирали расположены строго посередине между остатками второй спирали, обуславливая период идентичности 13,0 Å. Относительное расположение двух спиралей в  $\kappa$ -каррагинине, пока неизвестно.

Вторичную и третичную структуры  $\kappa$ -,  $\iota$ - и  $\lambda$ -каррагининов можно проанализировать [133, 135, 136] методом расчетного моделирования, как было описано выше для целлюлозы. Правда, в данном случае приходится рассматривать четыре переменные ( $\phi_{AB}$ ,  $\psi_{AB}$ ,  $\phi_{BA}$  и  $\psi_{BA}$ ), причем каждая пара переменных относится к отдельной гликозидной связи. На основании этого анализа можно сделать вывод, что цепи  $\kappa$ - и  $\iota$ -каррагининов должны образовывать двойные спирали только в том случае, если каждая цепь будет закручиваться вправо. Изображенная на рис. 3.48 двойная спираль  $\iota$ -каррагинина была получена [136] на основе молекулярной модели, построенной с учетом вычисленных координат и экспериментальных данных. Рассмотрение этой молекулярной модели выявляет [135, 136] возможность существования водородной связи между  $O_2$  3-О-замещенного остатка  $\beta$ -галактопиранозо-4-сульфата одной цепи и  $O_6$  сходного остатка другой цепи. Экспериментальное



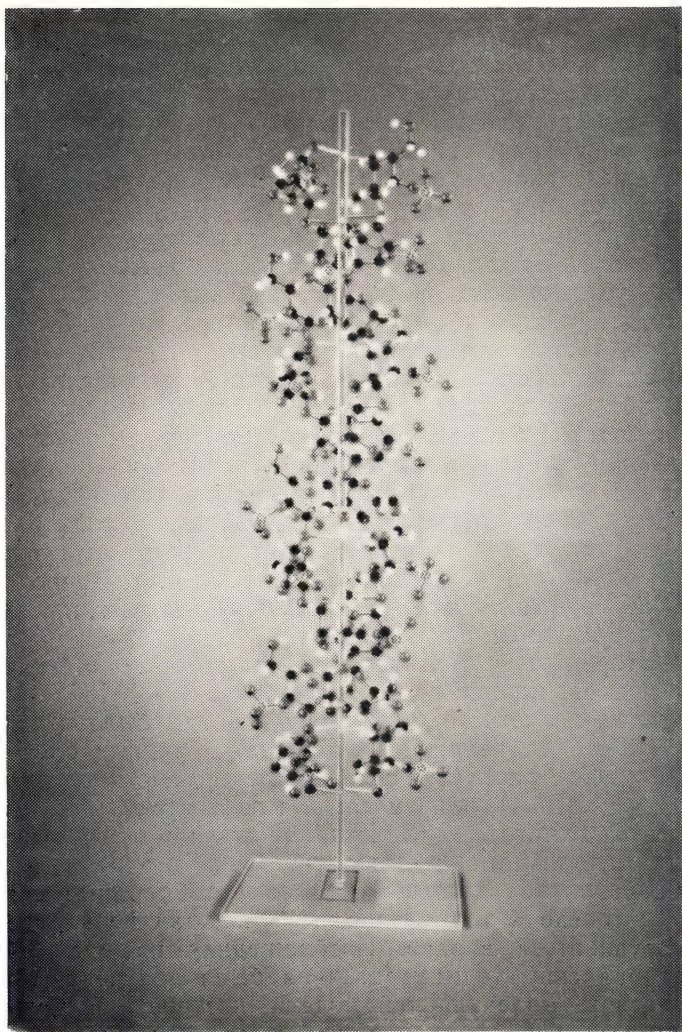


Рис. 3.48. Двойная спираль ι-каррагинина.  
Черные шарики — атомы углерода, белые — водорода, серые — кислорода и  
пятнистые — серы.



доказательство наличия такой водородной связи (она должна быть перпендикулярной оси спирали) было получено [135] при исследованиях, включающих дегидрирование и инфракрасный дихроизм ориентированных волокон. Следовательно, каждая свободная гидроксильная группа в ι-каррагинине должна участвовать в образовании водородной связи внутри двойной спирали, что вносит в третичную структуру элемент стабильности.

Анализ всех возможных пространственных ориентаций на основе известной первичной структуры λ-каррагинина, выполненный методом расчетного моделирования, обнаружил [133] небольшое количество спиралей, закрученных влево. Этот факт не противоречит данным рентгеноструктурного анализа о спирали с винтовой осью симметрии третьего порядка и периодом идентичности 25,2 Å. Таким образом, вторичная структура λ-каррагинина напоминает плоскую ленту с небольшим горизонтальным изгибанием.

Из этого следует, что природный ι-каррагинин, содержащий участки цепи, подобные λ-каррагинину (рис. 3.46), должен состоять из несколько «перекрученных» спиралей. Поэтому в водном растворе такие полисахаридные цепи принимают, вероятно, вторичные структуры, которые колеблются относительно минимума потенциальной энергии. При этом две цепи могут легко взаимодействовать с образованием отрезков двойных спиралей, как показано на рис. 3.49. В результате такой ассоциации цепи полисахаридов образуют трехмерные сетки. Ряд исследователей полагает [135, 136, 145, 150], что именно этот процесс обуславливает образование гелей при охлаждении водных растворов каррагининов. При дальнейшем охлаждении двойные спирали могут ассоциировать с образованием агрегатов, напоминающих упаковку ориентированных волокон. Эта теория гелеобразования подтверждается и экспериментально. Так, требования к катионам и при гелеобразовании, и при ориентации волокон оказываются сходными. Интересен в этом смысле и характер изменений оптического вращения в зависимости от температуры [136, 145, 151].

Эти изменения силы оптического вращения можно отнести за счет перестройки вторичной и третичной структуры, связанной с образованием двойных спиралей и их последующей агрегацией.

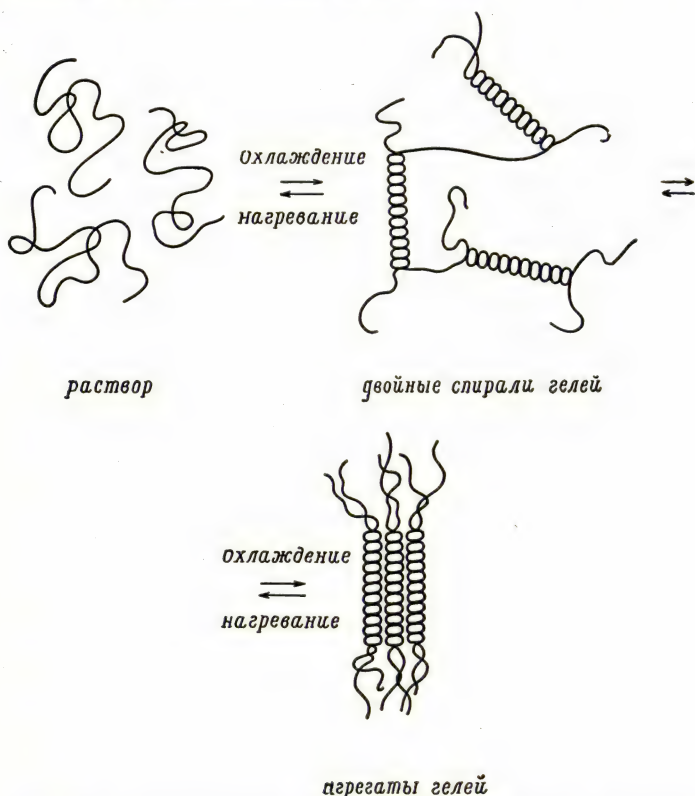


Рис. 3.49. Предполагаемый механизм [135, 136, 145] образования гелей  $\kappa$ - и  $\iota$ -каррагининами.

Требование участия в образовании двойной спирали полисахаридных цепей, одинаковых во всех отношениях (рис. 3.49), означает, что любая внутримолекулярная ассоциация связана с петлеобразованием [136]. Реализация этой ситуации может привести к

сцеплению двух или нескольких петель с образованием «катенаноподобных» ассоциатов полисахаридных цепей, также вносящих вклад в полисахаридную сетку. Полному образованию двойной спирали из двух параллельных цепей препятствуют «изгибы» в местах расположения 6-сульфатных остатков. В красных морских водорослях был обнаружен [136] фермент, который, по-видимому, способен превращать 6-сульфатные остатки в остатки 3,6-ангидридов. В связи с этим предположили [136], что в биологических объектах такая «декинказа» осуществляет контроль над механизмом изменения третичной структуры полисахарида и, следовательно, над общим строением полисахаридных сеток.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. (а) Ииел Э., Аллинджер Н., Энжиаал С., Моррисон Г., Конформационный анализ, «Мир», М., 1969; (б) Hanack M., Conformational Theory, Academic, New York, 1965 (в) McKenna J., Conformational Analysis of Organic Compounds, The Royal Institute of Chemistry Lecture Series, No. 1, London, 1966.
2. Williams J. E., Stang P. J., von R. Schleyer P., Ann. Rev. Phys. Chem., **19**, 531 (1968).
3. Allen L. C., Chem. Phys. Letters, **2**, 597 (1968).
4. (а) Hendrickson J. B., J. Am. Chem. Soc., **83**, 4537 (1961); (б) **86**, 4854 (1964); (в) **89**, 7036 (1967).
5. Davies M., Hassel O., Acta Chem. Scand., **17**, 1181 (1963).
6. Bucourt R., Hainaut D., Bull. Soc. Chim. France, **1964**, 2080.
7. Wohl R. A., Chimia, **18**, 219 (1964).
8. Eliel E. L., Knoeber M. C., J. Am. Chem. Soc., **90**, 3444 (1968).
9. Garbisch E. W., Jr., Griffith M. G., J. Am. Chem. Soc., **90**, 6543 (1968).
10. Romers C., Altona C., Buys H. R., Havinga E., in «Topics in Stereochemistry», Vol. 4, ed. Eliel E. L., Allinger N. L., Wiley-Interscience, New York, 1969, p. 39.
11. Binsch G., in «Topics in Stereochemistry», Vol. 3, ed. Eliel E. L., Allinger N. L., Wiley-Interscience, New York, 1968, p. 97.
12. Hendrickson J. B., J. Am. Chem. Soc., **89**, 7047 (1967).
13. Wolfe S., Campbell J. R., Chem. Comm., **1967**, 874, 877; Harris R. K., Spragg R. A., J. Chem. Soc. (B), **1968**, 684.
14. Hendrickson J. B., J. Am. Chem. Soc., **89**, 7043 (1967).
15. Jeffrey G. A., Rosenstein R. D., Advan. Carbohydrate Chem., **19**, 7 (1964).
16. Sundaralingam M., Biopolymers, **6**, 189 (1968).
17. Coxon B., Tetrahedron, **21**, 3481 (1965).



18. (a) *Guthrie R. D.*, Chem. Ind., **1958**, 1593; (б) *Isbell H. S.*, *Tipson R. S.*, Science, **130**, 793 (1959); J. Res. Natl. Bur. Std., **64A**, 171 (1960); (в) *Bentley R.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2811 (1960); (г) *Hall L. D.*, Chem. Ind., **1963**, 950; (д) *Shaw D. F.*, Tetrahedron Letters, **1965**, 1.
19. *Reeves R. E.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 215 (1949); **72**, 1499 (1950); Advan. Carbohydrate Chem., **6**, 107 (1951).
20. *Schwarz J. C. P.*, personal communication.
21. [1a], стр. 419—507.
22. *Angyal S. J.*, Austr. J. Chem., **21**, 2737 (1968).
23. *Angyal S. J.*, Angew. Chem., Intern. Ed., **8**, 157 (1969).
24. *Kitaigorodsky A. I.*, Tetrahedron, **14**, 230 (1961).
25. *Sundarajan P. R.*, *Rao V. S. R.*, Tetrahedron, **24**, 289 (1968).
26. *Hassel O.*, *Ottar B.*, Acta Chem. Scand., **1**, 929 (1947).
27. *Kabayama M. A.*, *Patterson D.*, Can. J. Chem., **36**, 563 (1958).
28. *Foster A. B.*, *Harrison R.*, *Lehmann J.*, *Webber J. M.*, J. Chem. Soc., **1963**, 4471.
29. *Lemieux R. U.*, *Levine S.*, Can. J. Chem., **42**, 1473 (1964).
30. *Lemieux R. U.*, *Pavia A. A.*, Can. J. Chem., **47**, 4441 (1969).
31. *Angyal S. J.*, *McHugh D. J.*, Chem. Ind., **1956**, 1147.
32. *Хирш Дж.*, в кн. «Избранные проблемы стереохимии», «Мир», М., 1970, стр. 199.
33. (a) *Eliel E. L.*, *Ro R. S.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5992 (1957); (б) *Eliel E. L.*, *Schroeter S. H.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5031 (1965); (в) *Eliel E. L.*, *Gilbert E. C.*, J. Am. Chem. Soc., **91**, 5487 (1969).
34. *Angyal S. J.*, *Pickles V. A.*, Carbohydrate Res., **4**, 269 (1967).
35. *Buchanan G. W.*, *Stothers J. B.*, Chem. Comm., **1967**, 1250.
36. *Eliel E. L.*, *Neilson D. C.*, *Gilbert E. C.*, Chem. Comm., **1968**, 360.
37. *Angyal S. J.*, *Pickles V. A.*, *Ahluwalia R.*, Carbohydrate Res., **1**, 365 (1966).
38. [1a], стр. 475.
39. [1a], стр. 425.
40. *Sicher J.*, *Tichy M.*, Coll. Czech. Chem. Comm., **32**, 3687 (1967).
41. *Hansen R. G.*, *Craine E. M.*, J. Biol. Chem., **208**, 293 (1954).
42. *Anderson C. B.*, *Sepp D. T.*, *Geis M. P.*, *Roberts A. A.*, Chem. Ind., **1968**, 1805.
43. *Eliel E. L.*, Insights from Conformational Analysis in Heterocyclic Systems, International Symposium on Conformational Analysis, Brussels, September, 1969.
44. *Eliel E. L.*, Accounts Chem. Res., **3**, 1 (1970).
45. *Eliel E. L.*, *Kaloustian M. K.*, Chem. Comm., **1970**, 290.
46. *Snyder R. G.*, *Zeibi G.*, Spectrochim. Acta, **23A**, 391 (1967).
47. *Mark J. E.*, *Florey P. J.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1415 (1965); **88**, 3702 (1966).
48. *Angyal S. J.*, *Gorin P. A. J.*, *Pitman M.*, J. Chem. Soc., **1965**, 1807.
49. *Edward J. T.*, Chem. Ind., **1955**, 1102.



50. (a) *Lemieux R. J., Chü N. J.*, 133rd Meeting Am. Chem. Soc., Abstracts of Papers, 31N (1958); (b) *Lemieux R. J.*, 135th Meeting Am. Chem. Soc., Abstracts of Papers, 5E (1959); (b) «Molecular Rearrangements», ed. P. de Mayo, Wiley-Interscience, New York, 1963, p. 713.
51. *Anderson C. B., Sepp T. D.*, Chem. Ind., **1964**, 2054.
52. *Eliel E. L., Giza C. A.*, J. Org. Chem., **33**, 3754 (1968).
53. *Anderson C. B., Sepp T. D.*, J. Org. Chem., **33**, 3272 (1968).
54. *Isbell H. S., Pigman W. W.*, J. Res. Natl. Bur. Std., **18**, 141 (1937).
55. *Anderson C. B., Sepp D. T.*, J. Org. Chem., **32**, 607 (1967).
56. *Booth G. E., Ouellette R. J.*, J. Org. Chem., **31**, 544 (1966).
57. *Holland C. V., Horton D., Jewell J. S.*, J. Org. Chem., **32**, 1818 (1967).
58. *Hall L. D., Manville J. F.*, Carbohydrate Res., **4**, 512 (1967); Can. J. Chem., **47**, 1, 19 (1969).
59. *Lemieux R. U., Fraser-Reid R.*, Can. J. Chem., **43**, 1460 (1965).
60. *Altona C., Romers C., Havinga E.*, Tetrahedron Letters, **1959**, 16; *Altona C., Romers C.*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **82**, 1080 (1963); *Altona C., Knobler C., Romers C.*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **82**, 1089 (1963); *Chem C. Y., LeFevre R. J. W.*, J. Chem. Soc. (B), **1966**, 544; *Fraser R. R., Reyes-Zumora C.*, Can. J. Chem., **43**, 3445 (1965); *Jung D.*, Chem. Ber., **99**, 566 (1966).
61. *Kalff H. T., Romers C.*, Acta Cryst., **18**, 164 (1965); *Kalff H. T., Havinga E.*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **85**, 637 (1966); *Kalff H. T., Romers C.*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **85**, 198 (1966).
62. *De Wolf N., Henniger P. W., Havinga E.*, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **84**, 1227 (1965); *de Wolf N., Romers C., Altona C.*, Acta Cryst., **22**, 715 (1967).
63. *Allinger J., Allinger N. L.*, Tetrahedron, **2**, 64 (1958); *Allinger N. L., Allinger J., LeBell N. A.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2926 (1960).
64. *Durette P. L., Horton D.*, 158th Meeting Am. Chem. Soc., Abstracts of Papers, CARB 25 (1969).
65. *Holland C. V., Horton D., Miller M. J., Bhacca N. S.*, J. Org. Chem., **32**, 3077 (1967).
66. (a) *Edward J. T., Morand P. F., Puskas I.*, Can. J. Chem., **39**, 2069 (1961); (b) *Edward J. T., Puskas I.*, Can. J. Chem., **40**, 711 (1962); (b) *Edward J. T., Ferland J. M.*, Can. J. Chem., **44**, 1299 (1966).
67. *Pierson G. O., Runquist O. A.*, J. Org. Chem., **33**, 2572 (1968).
68. *Lemieux R. U., Morgan A. R.*, Can. J. Chem., **43**, 2205 (1965); *Lemieux R. U., Saluja S. S.*, Joint ACS/CIC Conference, Abstracts of Papers, CARB 33 (1970).
69. *Bonner W. A.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1450 (1959).
70. *Sepp D. T., Anderson C. B.*, Tetrahedron, **24**, 6873 (1968).
71. *Anderson C. B., Sepp D. T.*, Tetrahedron, **24**, 1707 (1968).
72. *Bishop C. T., Cooper F. P.*, Can. J. Chem., **41**, 2743 (1963); *Smirnyagin V., Bishop C. T.*, Can. J. Chem., **46**, 3085 (1968).

73. Sweet F., Brown R. K., Can. J. Chem., **46**, 1543 (1968).
74. Riddel F. G., Quart. Rev., **21**, 373 (1967).
75. Eliel E. L., Kem. Tidskr., **81**, 6/7, 22 (1969).
76. Hutchins R. O., Kopp L. D., Eliel E. L., J. Am. Chem. Soc., **90**, 7174 (1968).
77. Lemieux R. U., Pavia A. A., Martin J. C., Watanabe K. A., Can. J. Chem., **47**, 4427 (1969).
78. Wolfe S., Rauk A., Tel L. M., Csizmadia I. G., J. Chem. Soc. (B), **1971**, 136.
79. Ollis W. D., Ridd J. H., Ann. Rept. Chem. Soc., **63**, 240 (1966).
80. Kubo M., Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo), **29**, 170 (1936); Uchida T., Kurita Y., Kubo M., J. Polymer Sci., **19**, 365 (1956).
81. Aoki K., J. Chem. Soc. (Japan), Pure Chem. Sect., **74**, 110 (1953).
82. De Santis P., Giglio E., Liquori A. M., Ripamonti A., J. Polymer Sci., A, **1**, 1383 (1963).
83. Lemieux R. U., Martin J. C., Carbohydrate Res., **13**, 139 (1970).
84. De Hoog A. J., Buys H. R., Altona C., Havinga E., Tetrahedron, **25**, 3365 (1969).
85. Berman H. M., Kim S. H., Acta Cryst., **B24**, 897 (1968).
86. Hoge R., Trotter J., J. Chem. Soc. (A), **1968**, 267.
87. Mathieson A. McL., Poppleton B. J., Acta Cryst., **21**, 72 (1966).
88. Chu S. S. C., Jeffrey G. A., Acta Cryst., **B24**, 830 (1968).
89. Planje M. C., Toneman L. H., Dalinga G., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **84**, 232 (1965); Aroney M. J., LeFeuvre R. J. W., Saxby J. D., J. Chem. Soc. (B), **1966**, 414.
90. Rudrum M., Shaw D. F., J. Chem. Soc., **1965**, 52.
91. Lemieux R. U., Stevens J. D., Can J. Chem., **44**, 249 (1966).
92. Jochims J. C., Taigel G., Seegler A., Lutz P., Driesen H. E., Tetrahedron Letters, **1967**, 4363.
93. Capon B., Chem. Rev., **69**, 407 (1969).
94. Kim S. H., Rosenstein R. D., Acta Cryst., **22**, 648 (1967).
95. Takagi S., Rosenstein R. D., Carbohydrate Res., **11**, 156 (1969).
96. Kops J., Schuerch C., J. Org. Chem., **30**, 3951 (1965).
97. Eades E. D. M., Ball D. H., Long L., Jr., J. Org. Chem., **30**, 3949 (1965).
98. Ferrier R. J., Sankey G. H., J. Chem. Soc. (C), **1966**, 2345.
99. McCoubrey J. C., Ubbelohde A. R., Quart. Rev., **5**, 364 (1951).
100. Ferrier R. J., Overend W. G., Quart. Rev., **13**, 265 (1959).
101. Capon B., Overend W. G., Advan. Carbohydrate Chem., **15**, 11 (1960).
102. (a) El Khadem H. S., Horton D., Page T. F., J. Org. Chem., **33**, 734 (1968); (b) Horton D., Wander J. D., Carbohydrate Res., **10**, 279 (1969); (b) **13**, 33 (1970).
103. Lee J. B., Scanlon B. F., Tetrahedron, **25**, 3413 (1969); Williams J. M., Carbohydrate Res., **11**, 437 (1969); Angyal S. J., James K., Aust. J. Chem., **23**, 1223 (1970).
104. Chilton W. S., Krahn R. C., J. Am. Chem. Soc., **90**, 1318 (1968).

105. Lyle G. G., Piazza M. J., J. Org. Chem., **33**, 2478 (1968).
106. Littleton C. D., Acta Cryst., **6**, 775 (1953).
107. Azarnia N., Jeffrey G. A., Kim H. S., Park Y. J., Joint ACS/CIC Conference, Abstracts of Papers, CARB 26 (1970).
108. Berman H. M., Rosenstein R. D., Acta Cryst., **B24**, 435 (1968); Berman H. M., Jeffrey G. A., Rosenstein R. D., Acta Cryst., **B24**, 442 (1968); Kim S. H., Jeffrey G. A., Rosenstein R. D., Acta Cryst., **B24**, 1449 (1968); Hunter F. D., Rosenstein R. D., Acta Cryst., **B24**, 1652 (1968).
109. Los J. M., Simpson L. B., Wiesner K., J. Am. Chem. Soc., **78**, 1564 (1956).
110. Pitzer K. S., Donath W. E., J. Am. Chem. Soc., **81**, 3213 (1959).
111. Hendrickson J. B., J. Am. Chem. Soc., **85**, 4059 (1963).
112. [1a], стр. 247.
113. Spencer M., Acta Cryst., **12**, 59 (1959).
114. Lemieux R. U., Nagarajan R., Can. J. Chem., **42**, 1270 (1964).
115. Stevens J. D., Fletcher H. G., Jr., J. Org. Chem., **33**, 1799 (1968).
116. Capon B., Loveday G. W., Overend W. G., Chem. Ind., **1962**, 1537.
117. Angyal S. J., Pickles V. A., Carbohydrate Res., **4**, 269 (1967).
118. Hall L. D., Steiner P. R., Pedersen C., Can. J. Chem., **48**, 1155 (1970).
119. Lemieux R. U., Lineback D. R., Ann. Rev. Biochem., **32**, 155 (1963).
120. Jardeitzky C. D., J. Am. Chem. Soc., **82**, 229 (1960).
121. Lemieux R. U., Can. J. Chem., **39**, 116 (1961).
122. Abraham R. J., Hall L. D., McLauchlan K. A., J. Chem. Soc., **1962**, 3699.
123. Stoddart J. F., Szarek W. A., Can. J. Chem., **46**, 3061 (1968).
124. Sundaralingham M., J. Am. Chem. Soc., **87**, 599 (1965).
125. Christian W. R., Gogek C. J., Purves C. B., Can. J. Chem., **29**, 911 (1951).
126. Kuhn L. P., J. Am. Chem. Soc., **76**, 4323 (1954).
127. Anet E. F. L. J., Carbohydrate Res., **8**, 164 (1968).
128. Cox J. M., Owen L. N., J. Chem. Soc. (C), **1967**, 1121.
129. Micheel F., Suckfüll F., Ann., **502**, 85 (1933); **507**, 138 (1933); Chem. Ber., **66**, 1957 (1933); Micheel F., Spruck W., Chem. Ber., **67**, 1665 (1934).
130. Blann W. G., M. Sc. Thesis, Queen's University, Kingston, Canada, 1969.
131. Ramachandran G. N., Ramakrishnan C., Sasisekharan V., in «Aspects of Protein Structure», ed., G. N. Ramachandran, Academic, New York, 1963, p. 121; Ramachandran G. N., in «Structural Chemistry and Molecular Biology», ed. A. Rich, N. Davidson, Freeman, San Francisco, 1968, p. 77; Ramachandran G. N., Sasisekharan V., Advan. Protein Chem., **23**, 284 (1968).
132. Rees D. A., Skerrett R. J., Carbohydrate Res., **7**, 334 (1968).
133. Rees D. A., J. Chem. Soc. (B), **1969**, 217,



134. *Rees D. A., Scott W. E.*, Chem. Comm., **1969**, 1037.
135. *Anderson N. S., Campbell J. W., Harding M. M., Rees D. A., Samuel J. W. B.*, J. Mol. Biol., **45**, 85 (1969).
136. *Rees D. A.*, Advan. Carbohydrate Chem. Biochem., **24**, 267 (1969).
137. *Rees D. A., Skerrett R. J.*, J. Chem. Soc. (B), **1970**, 189.
138. *Brown C. J.*, J. Chem. Soc. (A), **1966**, 927.
139. *Chu S. S. C., Jeffrey G. A.*, Acta Cryst., **24B**, 830 (1968).
140. *Florey P. J.*, Proc. Roy. Soc. (London), Series A, **234**, 60 (1956); *Morawetz H.*, Macromolecules in Solution, Wiley-Interscience, New York, 1965, p. 111.
141. *Hermans P. H.*, Physics and Chemistry of Cellulose Fibers, Elsevier, New York, 1949.
142. *Marchessault R. H., Sarko A.*, Advan. Carbohydrate Chem., **22**, 421 (1967).
143. *Casu B., Reggiani M., Gallo G. G., Vigevani A.*, Tetrahedron, **22**, 3061 (1966).
144. *Mann J., Marrman H. J.*, J. Polymer Sci., **27**, 595 (1958).
145. *Rees D. A., Steele I. W., Williamson F. B.*, J. Polymer Sci., Part C, **28**, 261 (1969).
146. *Anderson N. S., Dolan T. C. S., Rees D. A.*, J. Chem. Soc. (C), **1968**, 596.
147. *Anderson N. S., Dolan T. C. S., Lawson C. J., Penman A., Rees D. A.*, Carbohydrate Res. **7**, 468 (1968).
148. *Rees D. A.*, J. Chem. Soc., **1961**, 5168.
149. *Whistler R. L., BeMiller J. N.*, Advan. Carbohydrate Chem., **13**, 289 (1958).
150. *Anderson N. S., Dolan T. C. S., Penman A., Rees D. A., Mueller G. P., Stancioff D. J., Stanley N. F.*, J. Chem. Soc. (C), **1968**, 602.
151. *McKinnon A. A., Rees D. A., Williamson F. B.*, Chem. Comm., **1969**, 701.



## ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

## 4.1. ВВЕДЕНИЕ

При решении стереохимических проблем физическими методами желательно использовать как можно больше их вариантов. Некоторые из них, нашедшие особенно широкое применение в изучении стереохимических свойств органических соединений вообще, уже описывались [1]. Ниже мы рассмотрим те методы (ср. работы [2—11]), которые особенно полезны для изучения стереохимии углеводов.

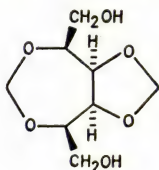
## 4.2. ДИФРАКЦИЯ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ

В принципе рентгеноструктурный анализ способен дать полную информацию о структуре любого сахара, который можно получить в кристаллической форме [5]. Даже в случае некоторых полисахаридов (ср. разд. 3.6) натуральные или модифицированные волокна содержат упорядоченные зоны, называемые *кристаллитами*, которые поддаются рентгеноструктурному анализу [3]. Межмолекулярные силы в кристаллической решетке будут, очевидно, влиять на конформации, принимаемые молекулами в твердом состоянии. При этом зачастую (но не всегда) соблюдается правило, согласно которому конформация структуры твердого состояния соответствует конформеру, преобладающему в жидком состоянии или в растворе. И действительно, ряд примеров подобного соответствия уже приводился в гл. 3.

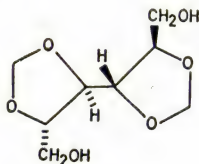
Рентгеноструктурный анализ является не только полезным инструментом для определения структуры, но и доставляет ценные сведения о длинах связей и углах между ними [5, 7]. Вспомним (разд. 3.2), какое исключительное значение имела эта информация при рассмотрении кресловидных конформеров пираноидного кольца, а также при обсуждении происхождения аномерного эффекта.

### 4.3. МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Хотя в общем масс-спектрометрия не очень информативна в стереохимическом смысле [8, 12], в некоторых случаях этот метод позволяет легко охарактеризовать структурные изомеры. Так, по масс-спектрам оказалось возможным различить 2,5:3,4-ди-О-метиленгалактит (1) (рис. 4.1) и 2,3:4,5-ди-О-метиленгалактит (2) (рис. 4.2) [13].



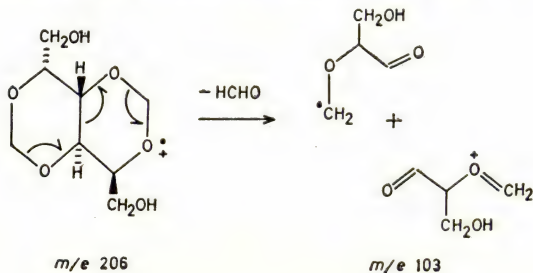
(1)



(2)

В масс-спектре, приведенном на рис. 4.1, ион (фрагмент  $A_1$ ) с  $m/e$  116 может возникать из кольцевых систем 1,3,6,8-тетраоксибицикло-[5,3,0]-декана [13] или 1,3,6,8-тетраоксибицикло-[4,4,0]-декана [14], т. е. либо из 2,5:3,4-диацетала, либо из 2,4:3,5-диацетала. Однако наличие в данном масс-спектре «полуионного» пика при  $m/e$  103 с *низким* относительным содержанием означает \*, что это не 2,4:3,5-ди-О-метилен-

\* Масс-спектры 2,4:3,5-ди-О-метиленпроизводных D-сорбита и L-идита показывают [15] наличие «полуионных» пиков при  $m/e$  103 с *более высоким* относительным содержанием. В этом случае, как показано на приведенной ниже схеме, электронные сдвиги приводят к разрыву трех связей с образованием стабильных «полурадикала» и уже упомянутого «полуиона» с  $m/e$  103.

 $m/e$  206 $m/e$  103

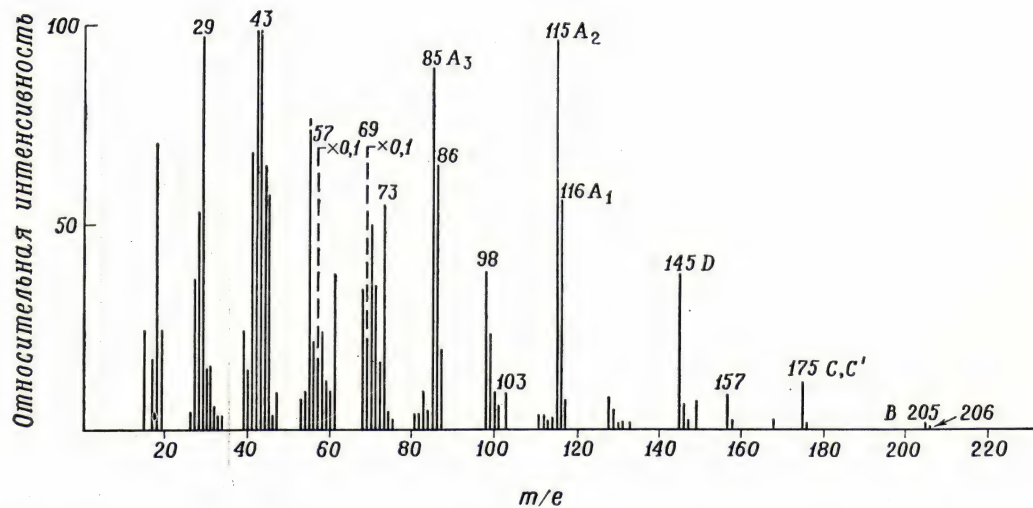


Рис. 4.1. Масс-спектр 2,5:3,4-ди-О-метилгалактита (1).

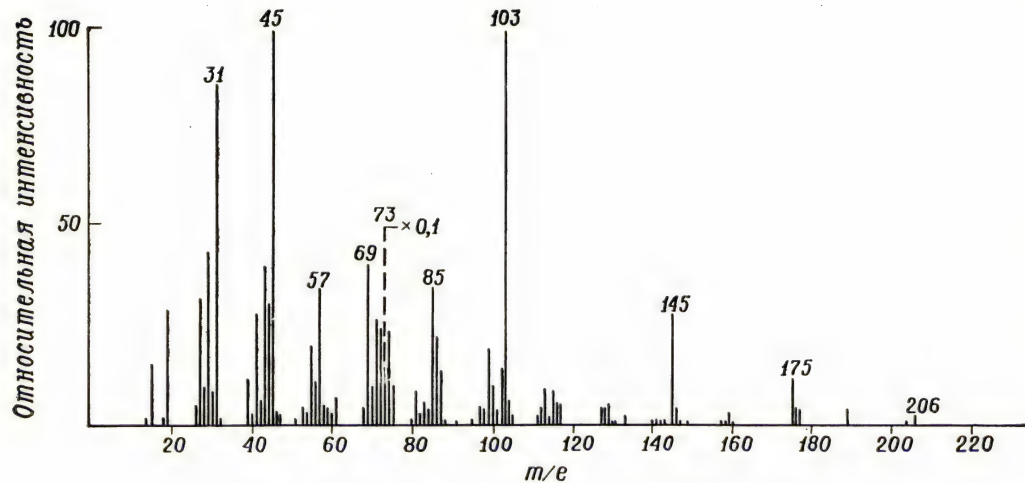


Рис. 4.2. Масс-спектр 2,3:4,5-ди-О-метиленгалактита (2).



галактит. Процесс фрагментации, показанный на рис. 4.3(а), объясняет образование фрагмента  $A_1$ , который далее теряет либо атом водорода, давая фраг-

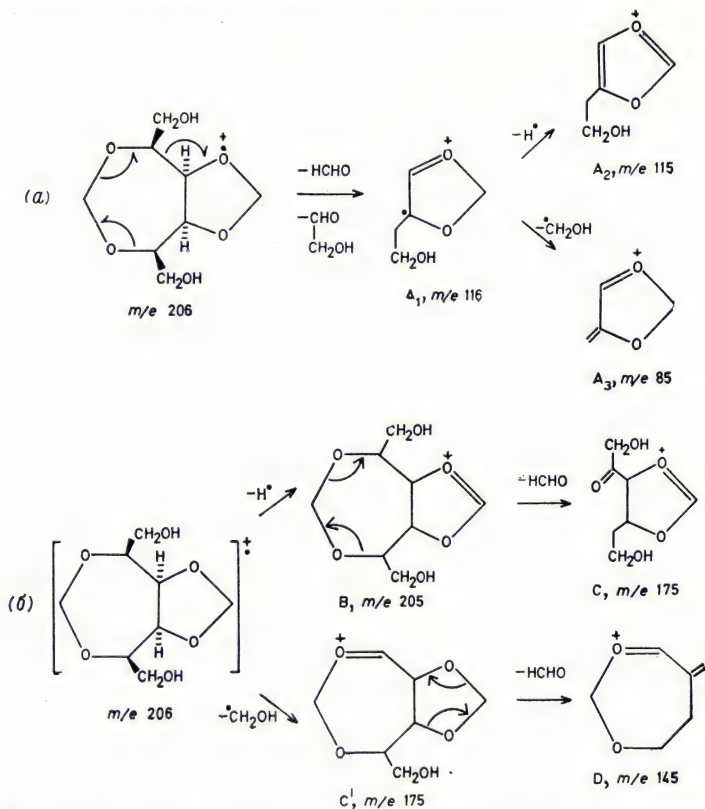


Рис. 4.3. Процессы фрагментации 2,5:3,4-ди-О-метилгалактита (1).

мент  $A_2$  с  $m/e$  115, либо оксиметильную группу, давая фрагмент  $A_3$  с  $m/e$  85.

Важные пики имеются также и в области высоких масс при  $m/e$  205 (фрагмент В),  $m/e$  175 (фрагмент С) и  $m/e$  145 (фрагмент D). Как показано на рис. 4.3(б), фрагмент В получается в результате потери водород-

ного атома молекулярным ионом ( $M = 206$ ). Фрагмент В может затем терять формальдегид, давая фрагмент С с тем же значением  $m/e$  (т. е. 175), что и фрагмент С', который получается непосредственно из молекулярного иона при элиминировании оксиметильного радикала. Фрагмент С' может далее терять формальдегид, давая фрагмент D с  $m/e$  145.

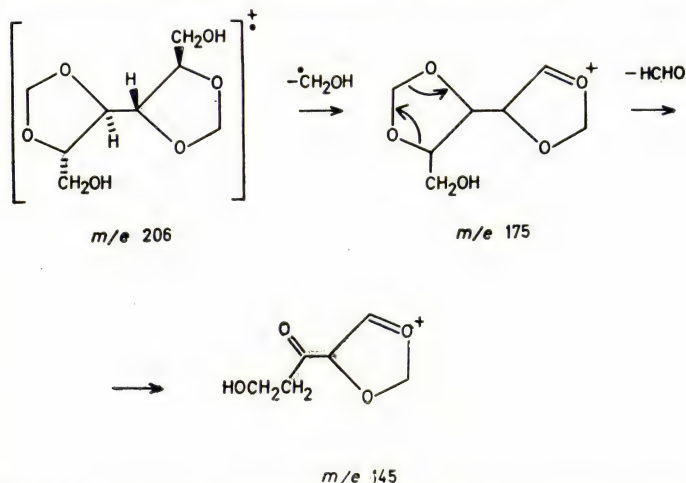


Рис. 4.4. Процесс фрагментации 2,3:4,5-ди-О-метиленгалактида (2).

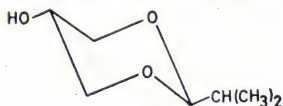
2,3:4,5-Диацеталь (2) в процессе фрагментации, аналогичном показанному на рис. 4.3(б) для 2,5:3,4-диацетала (1), может элиминировать оксиметильный радикал с последующим отщеплением формальдегида, давая ионы с  $m/e$  175 и 145 соответственно (рис. 4.4). Однако в масс-спектре 2,3:4,5-диацетала (2) (рис. 4.2) относительное содержание «полуионного» пика с  $m/e$  103 исключительно высоко, что является следствием расщепления связи  $\text{C}_3-\text{C}_4$  [14, 16]. Наряду с отсутствием ионов при  $m/e$  115 и 116 это наглядно показывает, что данный масс-спектр характерен для 4,4'-бис-1,3-диоксолана.

Эти структурные отнесения были подтверждены [13] методом ПМР-спектроскопии (см. разд. 4.5.2).

#### 4.4. ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ

Хотя в свое время ИК-спектроскопия пираноидных производных облегчила определение конфигурации при аномерном атоме углерода [9, 17], теперь эту проблему гораздо легче решить методом ЯМР-спектроскопии (разд. 4.5). Следует, однако, осознать, что в отличие от последнего способа ИК-спектроскопия позволяет получать данные как о твердом состоянии данного соединения, так и о его растворах.

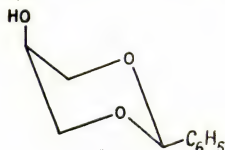
ИК-спектры очень разбавленных ( $< 0,005$  М) растворов сахаров в четыреххлористом углероде могут дать сведения о конфигурации и конформации на основе характера внутримолекулярных водородных связей между гидроксильными группами углеводных производных. Этот метод основан на том, что наблюдают [18] сдвиг частоты валентных колебаний группы  $O-H$ , обычно находящейся около  $3630\text{ см}^{-1}$ , в область меньших частот, если эта гидроксильная группа участвует в образовании водородной связи; при этом чем меньше частота колебаний, тем прочнее водородная связь. Однако недавние наблюдения показывают, что при использовании этого правила необходимо соблюдать осторожность. Так, например, в кресловидном конформере *транс*-изомера (3) 5-окси-



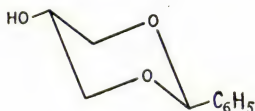
(3)

2-изопропил-1,3-диоксана гидроксильная группа заведомо не в состоянии образовать водородную связь с кольцевыми атомами кислорода. И тем не менее в этом случае наблюдали [19] две частоты валентного колебания группы  $O-H$  — при  $3636\text{ см}^{-1}$  и  $3605\text{ см}^{-1}$ . Можно, конечно, допустить образование водородной связи при превращении кресловидного конформера в конформер искаженной ванны (ср. [20]). Но тогда энергии водородной связи безусловно не хватило бы для компенсации возрастания энергии (примерно на

6 ккал/моль), вызванного таким превращением. Поэтому полосу поглощения около  $3605\text{ см}^{-1}$  приписали [19] конформеру с особой торсионной ориентацией экваториальной гидроксильной группы (ср. [21]). Тем не менее оказалось возможным [20] определить конфигурации двух диастереомеров 5-окси-2-фенил-1,3-диоксана (1,3-О-бензилиденглицерина) путем сравнения ИК-спектров их растворов в четыреххлористом углероде. Один из диастереомеров с полосой поглощения связанного гидроксила при  $3593\text{ см}^{-1}$  ( $\epsilon$  78) был *цис*-изомером (4). Другой диастереомер имеет полосы поглощения при  $3633\text{ см}^{-1}$  ( $\epsilon$  79) и  $3601\text{ см}^{-1}$  ( $\epsilon$  26), соответствующие, вероятно, свободным гидроксильным группам, и потому является *транс*-изомером (5).

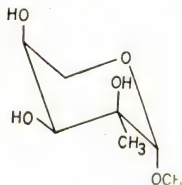


(4)



(5)

Иногда на основе этих данных возможен и конформационный анализ. Так, в ИК-спектре раствора метил-2-С-метил- $\beta$ -L-рибопиранозида в четыреххлористом углероде наблюдается полоса поглощения при  $3512\text{ см}^{-1}$ , характерная для водородной связи между *син*-аксиальными гидроксильными группами. Отсюда следует [22], что в указанных условиях это соединение существует в виде  $^4C_1$ -конформера (6) \*.



\* Недавно показана [Trott G. F., Carbohydrate Res., 27, 415 (1973)] перспективность использования длинноволновой ИК-спек-



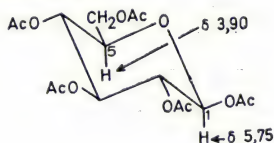
## 4.5. СПЕКТРОСКОПИЯ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

### 4.5.1. ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ

Довольно часто величины химических сдвигов сами по себе чрезвычайно полезны при рассмотрении строения, конфигурации и конформации углеводов и их производных. И все же, как правило, эти сведения стараются дополнить данными о мультиплетности, связанной со спин-спиновым взаимодействием.

Общее правило [23] о резонировании экваториальных протонов пираноидных колец в более низком поле по сравнению со структурно сходными аксиальными протонами позволило сформулировать несколько эмпирических правил [24, 25]. За немногими исключениями, это обобщение приносит огромную пользу при установлении конфигурации и конформации.

В полностью ацетилированных пираноидных производных изменение конфигурации у хирального атома углерода при замене экваториальной ацетоксигруппы на аксиальную сопровождается дезэкранированием соседнего аксиального протона и экранированием соседнего экваториального протона [24]. Следующие эмпирические правила\* позволяют предсказать химические сдвиги  $H_1$  и  $H_5$  в пентаацетатах гексопираноз относительно соответствующих значений  $\delta$ , 5,75 ( $H_1$ ) и 3,90 ( $H_5$ ), наблюдаемых в пентаацетате  $\beta$ -D-глюкопиранозы (7):



(7)

троскопии для изучения поведения сахаров в растворителях — акцепторах протонов. Этот метод позволяет различать внутри- и межмолекулярные водородные связи. — *Прим. перев.*

\* Более подробную формулировку этих правил см. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф., Дмитриев Б. А., Усов А. И., Чижов О. С., Шibaев В. Н., Химия углеводов, изд-во «Химия», М., 1967, стр. 66. — *Прим. перев.*

1. Если рассматриваемый протон остается аксиальным, то прибавляют 0,2 м. д. на каждую соседнюю аксиальную ацетоксигруппу и 0,25 м. д. на каждую *син*-аксиальную ацетоксигруппу.

2. Если рассматриваемый протон принимает экваториальную ориентацию, то прибавляют 0,6 м. д. для учета изменения аксиальной ориентации на экваториальную и вычитают 0,2 м. д. при наличии соседней аксиальной ацетоксигруппы.

Данные, приведенные в табл. 4.1, показывают степень соответствия между наблюдаемыми и рассчитанными химическими сдвигами для ряда пентаацетатов гексопираноз. Из сравнения этих величин видно, что  $H_1$  резонирует в значительно более низком поле, чем  $H_5$ . И действительно, появление сигналов аномерных протонов в более низком поле по сравнению с сигналами остальных кольцевых протонов является довольно общим правилом [23]. Происходит

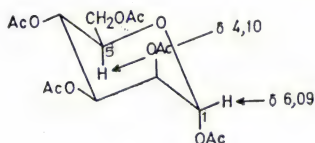
Таблица 4.1

НАБЛЮДАЕМЫЕ И РАССЧИТАННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ  
СДВИГИ ПРОТОНОВ  $H_1$  И  $H_5$  В НЕКОТОРЫХ  
ПЕНТААЦЕТАТАХ ГЕКСОПИРАНОЗ [24]

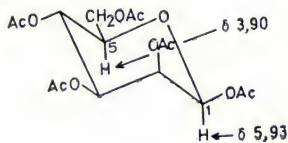
Пентаацетат гексопиранозы	δ в дейтерохлороформе, м. д.			
	$H_1$		$H_2$	
	наблюдае- мые	рассчи- танные	наблюдае- мые	рассчи- танные
α-D-Альтро	6,02	5,95	4,5	4,4
α-D-Галакто	6,36	6,35	4,4	4,35
α-D-Глюко	6,34	6,35	4,1	4,15
α-D-Гуло	6,22	6,15	4,6	4,6
α-D-Манно	6,09	6,15	4,1	4,15
β-D-Алло	6,00	6,00	4,2	4,15
β-D-Галакто	5,74	5,75	4,1	4,1
β-D-Гуло	6,00	6,00	4,3	4,35
β-D-Манно	5,93	5,95	3,9	3,9

это потому, что аномерный атом углерода связан с *двумя* атомами кислорода. В результате аномерный протон оказывается несколько более дезэкранированным по сравнению с другими протонами кольца\*.

Зачастую различия в химических сдвигах можно использовать для установления конфигурации. Например, в обоих аномерах (8 и 9) пентаацетата D-маннопиранозы атомы  $H_1$  и  $H_2$  находятся по отношению



(8)



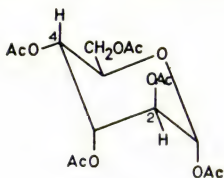
(9)

друг к другу в *синклинальном* положении, что, естественно, не позволяет определить конфигурацию при аномерном центре по константам спин-спинового взаимодействия. Тем не менее это возможно при сравнении химических сдвигов аномерных протонов [24]. Сигнал в более низком поле должен давать  $\alpha$ -аномер, поскольку в нем  $H_1$  имеет экваториальную ориентацию. При этом  $H_5$  должен быть дезэкранирован *син*-аксиальной ацетоксигруппой при аномерном атоме углерода, что и наблюдается в действительности.

Однако не всегда экваториальные протоны резонируют в более низком поле, чем структурно родственные аксиальные протоны. Так, в пентаацетате

\* Известно также [26], что химические сдвиги ядер  $^{19}\text{F}$  в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  гексопиранозил- и пентопиранозилфторидов зависят от их ориентации (аксиальной или экваториальной) при аномерном центре. Как и аномерные протоны в пиранозных производных, экваториальный атом фтора в пиранозилфторидах дезэкранирован в сравнении с аксиальным атомом фтора. Более того, химические сдвиги  $^{19}\text{F}$  подвержены также некоторым колебаниям, которые зависят от конфигураций при других хиральных атомах углерода в пираноидном кольце.

$\alpha$ -D-альтропиранозы (10) сигнал экваториального

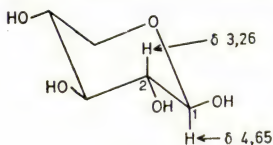


(10)

протона при  $C_2$  проявляется в более высоком поле, чем сигнал аксиального протона при  $C_4$ . Это вызвано тем, что  $H_2$  сильно экранирован соседними аксиальными ацетоксигруппами при  $C_1$  и  $C_3$ , тогда как  $H_4$  сильно дезэкранирован аксиальными ацетоксигруппами при  $C_2$  и  $C_5$ .

Обычно протоны метильных групп в аксиальных ацетоксигруппах дают сигналы в более низком поле, чем соответствующие протоны экваториальных ацетоксигрупп. Это различие не считается достаточно надежным [24], но также служит основой для конфигурационных отнесений.

Используя  $\beta$ -D-ксилопиранозу (11) в качестве стандарта, удалось установить [25] корреляцию между



(11)

химическими сдвигами кольцевых протонов пентопираноз и их стереохимией в виде следующих эмпирических правил:

1. Если рассматриваемый протон остается аксиальным, то прибавляют 0,3 м. д. на каждую соседнюю аксиальную гидроксильную группу и 0,35 м. д. на каждую *син*-аксиальную гидроксильную группу.

2. Если рассматриваемый протон становится экваториальным, то прибавляют 0,6 м. д.



Удалось также предсказать [25] положение конформационного равновесия в водном растворе  $\alpha$ -D-ликсопиранозы (12). При этом сравнивались наблюдаемые химические сдвиги ( $\nu_{\text{набл}}$ ) протонов  $H_1$  и  $H_2$ , равные соответственно  $\delta$  5,08 и 3,90, с рассчитанными химическими сдвигами ( $\nu_{C_1}$  и  $\nu_{C_4}$ ) этих протонов в  ${}^4C_1$ - и  ${}^1C_4$ -конформерах (рис. 4.5). Тогда из соотношения

$$\nu_{\text{набл}} = N_{{}^4C_1} \nu_{{}^4C_1} + N_{{}^1C_4} \nu_{{}^1C_4} \quad (1)$$

следует, что  $\alpha$ -D-ликсопираноза существует в растворе как смесь почти равных количеств конформеров  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$ .

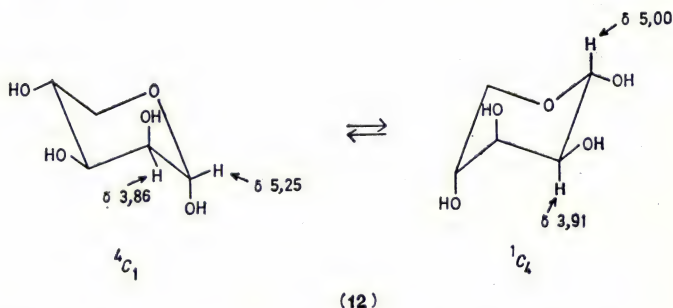
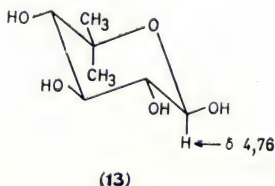


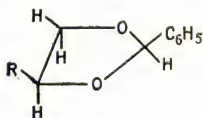
Рис. 4.5. Рассчитанные химические сдвиги [25] атомов  $H_1$  и  $H_2$  в  ${}^4C_1$ - и  ${}^1C_4$ -конформерах  $\alpha$ -D-ликсопиранозы (12).

Присутствие в пираноидных кольцах алкильных заместителей (ср. производные циклогексана [27]) также может влиять на химические сдвиги соседних кольцевых протонов. Так, сигнал атома  $H_1$  в 6-дезокси-5-С-метил- $\beta$ -D-ксилогексопиранозе (13) сдвинут

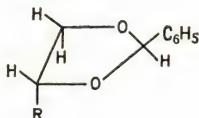


[28] в более низкое поле по сравнению с сигналом  $H_1$  в  $\beta$ -D-ксилопиранозе (11) вследствие дезэкранирующего влияния *син*-аксиальной метильной группы при  $C_5$ .

В ряду 4-замещенных 2-фенил-1,3-диоксоланов сигналы метиновых протонов бензилиденовых группировок в ПМР-спектрах *цис*-изомеров (14) неизменно обнаруживались [29] в более высоком поле, чем соответствующие сигналы в спектрах *транс*-изомеров (15).



(14)



(15)



Было обнаружено [30], что аналогичная ситуация наблюдается и в случае метиновых протонов алкилиденных группировок в *син*- и *анти*-изомерах некоторых 2,4,5-тризамещенных 1,3-диоксоланов. Эти наблюдения позволяют устанавливать конфигурацию при ацетальном атоме углерода в 1,3-диоксолановых производных углеводов.

Во многих случаях содержание  $\alpha$ -пиранозы,  $\beta$ -пиранозы,  $\alpha$ -фуранозы и  $\beta$ -фуранозы в равновесном растворе альдопентозы или альдогексозы в окиси дейтерия можно определить [24, 31, 32] прямым интегрированием сигналов аномерных протонов. При этом следует учитывать, что фуранозный аномер с *цис*-расположением аномерного протона и кислородсодержащего заместителя при  $C_2$  обычно дает сигнал аномерного протона в более низком поле, чем в случае аномера с соответствующим *транс*-расположением [33].

Знание состава равновесных водных растворов альдогексоз и альдопентоз, определяемого указанным способом с помощью ПМР-спектроскопии, оказалось чрезвычайно полезным при идентификации сигналов ядер  $^{13}\text{C}$  в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  с двойным резонансом

протонов [34—37]. В табл. 4.2, 4.3 и 4.4 приведены химические сдвиги ядер  $^{13}\text{C}$  [35] для некоторых альдопентопираноз, альдогексopiраноз и метилальдогексopiранозидов соответственно. На химический сдвиг

Таблица 4.2

ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ  $^{13}\text{C}$  (М. Д., В СТОРОНУ  
ВЫСОКОГО ПОЛЯ ОТ ВНЕШНЕГО СТАНДАРТА  
СЕРОУГЛЕРОДА) В АЛЬДОПЕНТОПИРАНОЗАХ [35]

Пираноза	$C_1$	$C_2^a$	$C_3^a$	$C_4$	$C_5$
$\alpha$ -D-Ксилоза	100,0	120,6	119,2	123,1	131,1
$\beta$ -D-Ксилоза	95,5	118,0	116,1	122,8	127,2
$\alpha$ -L-Арабиноза	95,3	120,1	119,7	123,8	126,1
$\beta$ -L-Арабиноза	95,4	123,6	123,6	123,8	129,9
$\alpha$ -D-Ликсоза	98,2	122,1	121,6	124,7	129,4
$\beta$ -D-Ликсоза	98,2	122,1	119,6	125,5	128,3
$\alpha$ -D-Рибоза	98,9	123,6	122,0	124,7	129,4
$\beta$ -D-Рибоза	98,4	121,1	121,1	123,7	129,4

<sup>a</sup> В работе Дормана и Робертса [36] отнесения для  $C_2$  и  $C_3$  обращены.

Таблица 4.3

ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ  $^{13}\text{C}$  (М. Д., В СТОРОНУ  
ВЫСОКОГО ПОЛЯ ОТ ВНЕШНЕГО СТАНДАРТА  
СЕРОУГЛЕРОДА) В НЕКОТОРЫХ  
АЛЬДОГЕКСОПИРАНОЗАХ [35]

Пираноза	$C_1$	$C_2^a$	$C_3^a$	$C_4$	$C_5$	$C_6$
$\alpha$ -D-Глюкоза	100,4	120,9	119,5	122,8	121,2	131,4
$\beta$ -D-Глюкоза	96,5	118,2	116,6	122,8	116,6	131,4
$\alpha$ -D-Галактоза	100,0	123,5	123,5	123,8	122,0	131,2
$\beta$ -D-Галактоза	95,8	120,2	119,5	123,1	117,3	131,4
$\alpha$ -D-Манноза	97,6	121,0	121,5	124,9	119,8	130,7
$\beta$ -D-Манноза	98,2	120,8	118,7	125,2	115,9	130,7
$\beta$ -D-Аллоза	99,0	121,2	121,4	125,6	119,0	131,2

<sup>a</sup> В работе Дормана и Робертса [36] отнесения для  $C_2$  и  $C_3$  обращены

Таблица 4.4

ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ  $^{13}\text{C}$  (М. Д., В СТОРОНУ  
ВЫСОКОГО ПОЛЯ ОТ ВНЕШНЕГО СТАНДАРТА  
СЕРОУГЛЕРОДА) В НЕКОТОРЫХ  
МЕТИЛАЛЬДОГЕКСОПИРАНОЗИДАХ [35]

Пиранозид	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub> <sup>a</sup>	C <sub>3</sub> <sup>a</sup>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	ОСН <sub>3</sub>
$\alpha$ -D-Глюко	92,9	120,6	118,9	122,4	120,9	131,3	137,2
$\beta$ -D-Глюко	89,1	119,1	117,3	122,5	117,3	131,1	135,0
$\alpha$ -D-Галакто	93,0	122,9	122,6	123,9	121,6	131,0	137,2
$\beta$ -D-Галакто	88,7	121,6	119,5	123,7	117,5	131,4	135,4
$\alpha$ -D-Манно	91,8	122,0	122,7	125,8	120,1	131,6	137,5
$\beta$ -D-Манно	91,5	122,2	119,5	125,7	116,2	131,4	135,9
$\alpha$ -D-Альтро	91,7	122,8	122,8	128,0	122,8	131,5	137,4
$\alpha$ -D-Идо	91,3	121,9	121,0	122,5	122,0	132,6	137,0

<sup>a</sup> В работе Дормана и Робертса [36] отнесения для C<sub>2</sub> и C<sub>3</sub> обращены.

данного атома углерода непосредственное влияние оказывает его электронная плотность. Так, например, аномерный атом углерода, который связан с двумя атомами кислорода и поэтому имеет относительно низкую электронную плотность, является дезэкранированным и резонирует в сравнительно низком поле, между 88 и 102 м. д. Другие кольцевые атомы углерода резонируют в более высоком поле (между 116 и 133 м. д.). Химический сдвиг данного атома углерода зависит также от природы и ориентации заместителя при этом атоме и от природы и ориентации соседних заместителей. Зависимость от природы заместителя иллюстрируется тем, что превращение альдопентозы или альдогексозы в любой из их метилгликопиранозидов (табл. 4.3 и 4.4) вызывает дезэкранирование C<sub>1</sub> примерно на 7,0 м. д. Зависимость от ориентации заместителей обобщена в следующих эмпирических соотношениях, которые можно вывести [35], сравнивая химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  для  $\alpha$ -D-глюко- и  $\alpha$ -D-ксилопираноз с соответствующими сдвигами для  $\beta$ -D-глюко- и  $\beta$ -D-ксилопираноз:



1. Аксиальная гидроксильная группа, связанная с  $^{13}\text{C}$ , увеличивает его экранирование.

2. Ядро  $^{13}\text{C}$ , расположенное по соседству с атомом углерода, несущим аксиальную гидроксильную группу, испытывает повышенное экранирование.

3. Аксиальный атом водорода в *син*-аксиальном положении по отношению к любой гидроксильной группе увеличивает экранирование ядра  $^{13}\text{C}$ , с которым он связан.

Эти закономерности имеют важное значение в том смысле, что появление дестабилизирующих взаимодействий в пиранозном кольце вызывает повсеместное возрастание экранирования ядер  $^{13}\text{C}$  [35]\*. Этот вывод находит количественное подтверждение в табл. 4.5, которая показывает, что сумма химических сдвигов  $^{13}\text{C}$  некоторых пенто- и гексопираноз связана с их относительными свободными энергиями (разд. 3.2.4).

Хотя для объяснения большего экранирования экваториальных протонов в сравнении со структурно аналогичными аксиальными протонами привлекались [41] анизотропные эффекты кольцевых токов, данные по спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  наводят на мысль [35], что это различие можно объяснить, по крайней мере частично, относительным экранированием атома углерода, с которым связан данный протон. Важно также и то, что при сравнении соответственных химических сдвигов  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  в  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерах относительное экранирование ядра  $^{13}\text{C}$  аномерного атома углерода сопровождается относительным дезэкранированием аномерного протона, и наоборот. Это иллюстрируется рис. 4.6 на примере аномеров D-глюкопиранозы. Поскольку аномерный атом углерода в  $\alpha$ -аномере более экранирован и, следовательно, менее положителен, аксиальная связь  $\text{C}_1\text{—O}_1$  должна быть менее поляризованной, чем экваториальная связь  $\text{C}_1\text{—O}_1$  в  $\beta$ -аномере. Поэтому гидроксильный протон, связанный

---

\* Аналогичные зависимости между дестабилизирующими взаимодействиями и разностями в химических сдвигах ядер  $^{13}\text{C}$  были обнаружены в производных циклогексана [38, 39], а также в некоторых инозитах и их O-метилпроизводных [40].

Таблица 4.5

КОРРЕЛЯЦИЯ [35] СУММЫ ХИМИЧЕСКИХ  
СДВИГОВ  $^{13}\text{C}$  СО СВОБОДНОЙ  
КОНФОРМАЦИОННОЙ ЭНЕРГИЕЙ  
(СМ. РАЗД. 3.2.4 И [32])

Пираноза	Сумма химических сдвигов $^{13}\text{C}$ , м. д.	Свободная конформационная энергия, ккал/моль
$\beta$ -D-Глюкоза	702,1	2,05
$\beta$ -D-Галактоза	707,3	2,5
$\beta$ -D-Манноза	709,5	2,95
$\alpha$ -D-Глюкоза	716,2	2,4
$\alpha$ -D-Манноза	715,5	2,5
$\beta$ -D-Аллоза	717,4	2,95
$\alpha$ -D-Галактоза	724,0	2,85
$\beta$ -D-Ксилоза	579,6	1,6
$\alpha$ -L-Арабиноза	583,3	1,95
$\beta$ -D-Ликсоза	593,7	2,4
$\alpha$ -D-Ксилоза	594,0	1,9
$\beta$ -D-Рибоза	594,7	2,3
$\alpha$ -D-Ликсоза	596,0	1,85
$\beta$ -L-Арабиноза	598,4	2,2
$\alpha$ -D-Рибоза	598,6	3,1

с аксиальной связью  $\text{C}_1\text{—O}_1$ , будет экранирован

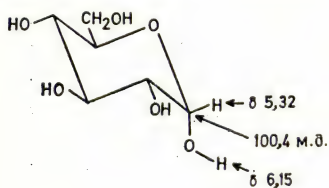
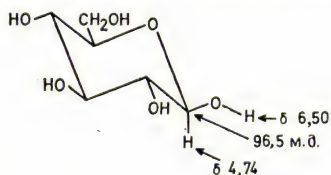
 *$\alpha$ -D-глюкопираноза* *$\beta$ -D-глюкопираноза*

Рис. 4.6. Сравнение химических сдвигов атомов  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ , связанных с аномерными центрами  $\alpha$ - и  $\beta$ -D-глюкопираноз.

более, чем гидроксильный протон, связанный с экваториальной связью  $\text{C}_1\text{—O}_1$  [35]. Если это действительно

но так, то в какой-то степени становится понятным, почему гидроксильный протон в  $\alpha$ -аномере с аксиальной связью  $C_1-O_1$  резонирует в более высоком поле, чем соответствующий гидроксильный протон в  $\beta$ -аномере [42].

#### 4.5.2. КОНСТАНТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Величина константы взаимодействия между атомами водорода при соседних атомах углерода часто дает ценную информацию о конформационных и конфигурационных свойствах углеводов. В системе  $H_1-C_1-C_2-H_2$  главным фактором, влияющим на величину  $J_{H_1, H_2}$ , является величина торсионного угла  $\phi$ , связанного с  $H_1$  и  $H_2$  [23]. Эта угловая зависимость находит количественное выражение в хорошо известном уравнении Карпласа [43]:

$$\left. \begin{aligned} J_{H_1, H_2} &= A \cos^2 \phi - C, \quad \text{где } 0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ \\ J_{H_1, H_2} &= B \cos^2 \phi - C, \quad \text{где } 90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ \end{aligned} \right\}, \quad (2)$$

где  $A$ ,  $B$  и  $C$  — константы. Расчеты «этаноподобного» фрагмента дали [43] значения  $A$ ,  $B$  и  $C$ , равные 8,5, 9,5 и 0,3 Гц соответственно. Подстановка этих значений в уравнение (2) приводит к графику для угловой зависимости констант вицинального взаимодействия, изображенному на рис. 4.7. В соответствии с этим графиком *антиперипланарные* протоны в пираноидном кольце ( $\phi \simeq 180^\circ$ ) дают большую величину константы взаимодействия (7—10 Гц), тогда как *синклинальные* протоны ( $\phi \simeq 60^\circ$ ) обычно дают небольшую величину (1—4 Гц).

Важность этой угловой зависимости констант вицинального взаимодействия можно проиллюстрировать на примере ПМР-спектра равновесного раствора D-глюкозы в окиси дейтерия (рис. 4.8). Поскольку дублет при  $\delta$  5,32 является наиболее низкопольным, его можно приписать экваториальному аномерному протону  $\alpha$ -D-глюкопиранозы, а более высокопольный дублет при  $\delta$  4,74 должен соответствовать аксиальному аномерному протону  $\beta$ -D-глюкопиранозы. Это отнесение подтверждается относительными величинами

расщепления этих двух сигналов. При отнесении низкогопольного сигнала аномерному протону  $\alpha$ -аномера значение константы взаимодействия с  $H_2$  ( $\sim 3,5$  Гц) хорошо согласуется с синклинальным расположением этих двух протонов, когда  $\alpha$ -D-глюкопираноза существует в виде стабильного  ${}^4C_1$ -конформера. Соответ-

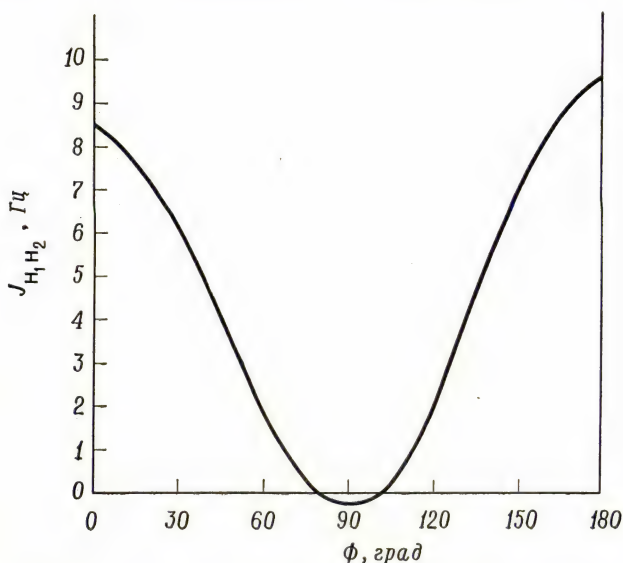


Рис.4.7. Графическое изображение соотношения Карпласа между  $J_{H_1, H_2}$  и  $\phi$ .

ственно, если более высокопольный сигнал приписать аномерному протону  $\beta$ -аномера, то значение константы его взаимодействия с  $H_2$  ( $\sim 7,5$  Гц) хорошо согласуется с антиперипланарным расположением этих двух протонов, когда  $\beta$ -D-глюкопираноза существует как стабильный  ${}^4C_1$ -конформер.

Если в системе  $H_1 - C_1 - C_2 - H_2$  атом  $C_1$  или  $C_2$  несет электроотрицательный заместитель, то величина константы вицинального взаимодействия для данного торсионного угла оказывается меньшей, чем предска-



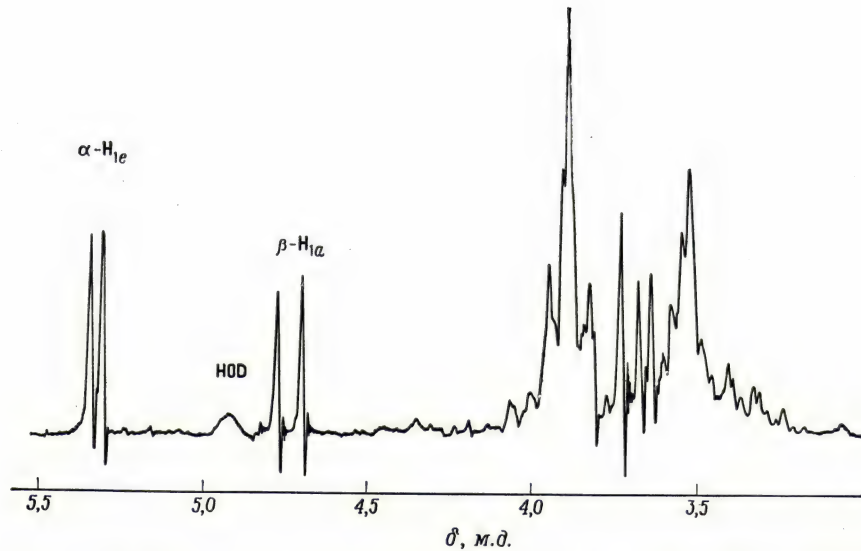


Рис. 4.8. ПМР-спектр (100 МГц) равновесного раствора D-глюкозы в окиси дейтерия. Протоны гидроксильных групп сахара сразу заменяются на дейтероны.

зывает график на рис. 4.7 [44—48]. Влияние электроотрицательного заместителя на константу вицинального взаимодействия максимально, когда он расположен антиперипланарно по отношению к одному из двух вицинальных протонов, участвующих во взаимодействии [48, 49]. По результату этого влияния величины констант взаимодействия *цис*-протонов при атомах  $C_1$  и  $C_2$  пиранозного кольца делятся на две категории: 1) для пираноз с аксиальным протоном при  $C_1$  и экваториальным протоном при  $C_2$  константы взаимодействия обычно равны 1,0—1,5 Гц;

2) для пираноз с экваториальным протоном при  $C_1$  и аксиальным протоном при  $C_2$  константы взаимодействия обычно составляют 2,5—3,5 Гц.

Рис. 4.9 показывает, что в пиранозах первой категории (А) [но не второй категории (Б)] атом  $H_2$  и кольцевой атом кислорода расположены *антиперипланарно*\*. Следовательно, в этом случае надо ожидать, что константа взаимодействия будет меньше\*\*.

Впоследствии была предложена [50] улучшенная форма уравнения Карпласа. Однако она дает настолько сходные численные результаты [48], что ее применение вряд ли оправдано, особенно в свете неопределенности влияния электроотрицательных заместителей.

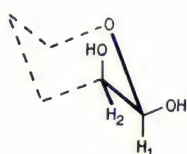
В случае некоторых пиранозных производных обнаруживается, что наблюдаемая величина константы

---

\* Расположения  $H_1$ ,  $O_2$  в (А) и  $H_2$ ,  $O_1$  в (Б) также антиперипланарны, но в обоих случаях их влияние на величину константы взаимодействия одинаково и потому не принимается во внимание. — *Прим. перев.*

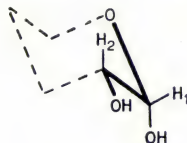
\*\* Угловую зависимость демонстрируют также [26] величины констант взаимодействия вицинальных  $^{19}F$  —  $^1H$ , причем в пиранозилфторидах проявляется сходный эффект электроотрицательного заместителя. Интересным является и то [34], что в ПМР-спектре D-глюкозы, обогащенной изотопом  $^{13}C$ , сигнал экваториального аномерного протона в  $\alpha$ -аномере проявляет два сверхрасщепления порядка 5—6 Гц, тогда как сигнал аксиального аномерного протона в  $\alpha$ -аномере остается в виде отчетливого дублета. Важно также и то, что в  $\alpha$ -аномере атом  $H_1$  расположен *антиперипланарно* по отношению к атомам  $C_3$  и  $C_5$ , в то время как в  $\beta$ -аномере положение атома  $H_1$  по отношению к этим атомам является *синклиальным*.

вицинального взаимодействия является промежуточной между соответствующими величинами, предсказанными для отдельных кресловидных конформеров [25, 31, 32, 51, 52]. При комнатной температуре свободная энергия активации, связанная с взаимопревращением кресловидных конформеров, сравнительно мала для осуществления быстрого конформационного взаимопревращения. Отсюда при незначительной разности относительных свободных энергий конформеров



$$J_{H_1, H_2} = 1,0 - 1,5 \text{ Гц}$$

А



$$J_{H_1, H_2} = 2,5 - 3,5 \text{ Гц}$$

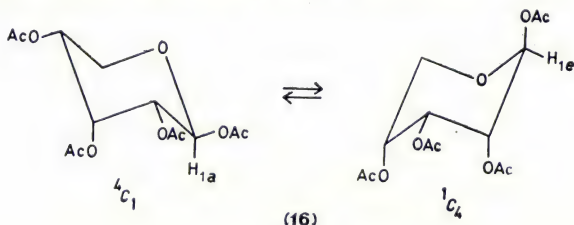
Б

Рис. 4.9. Стерическая зависимость константы  $J_{H_1, H_2}$  от электроотрицательного эффекта кольцевого атома кислорода.

$^4C_1$  и  $^1C_4$  наблюдаемые константы взаимодействия ( $J_{^4C_1}$  и  $J_{^1C_4}$ ), соответствующие индивидуальным конформерам, задаются выражением

$$J_{\text{набл}} = N_{^4C_1} J_{^4C_1} + N_{^1C_4} J_{^1C_4} \quad (3)$$

В табл. 4.6 приведены константы равновесия и соответствующие им разности свободных энергий между  $^4C_1$ - и  $^1C_4$ -конформерами для восьми тетраацетатов D-альдопентопираноз, которые выводились [52] из уравнения (3) при наличии соответствующих данных по константам взаимодействия. В случае тетраацетата  $\beta$ -D-рибопиранозы (16) и тетраацетата  $\beta$ -D-лик-



(16)

Таблица 4.6

КОНФОРМАЦИОННЫЕ РАВНОВЕСИЯ  
ТЕТРААЦЕТАТОВ АЛЬДОПЕНТОПИРАНОЗ  
В АЦЕТОНЕ-D<sub>6</sub> ПРИ 28° С [53]

Тетраацетат альдопентопиранозы	$K (^4C_1/^1C_4)$	$G^\circ (^1C_4 \rightarrow ^4C_1),$ ккал/моль
$\alpha$ -D-Арабино	0,23	$0,87 \pm 0,36$
$\beta$ -D-Арабино	0,03	$2,1 \pm 0,4$
$\alpha$ -D-Ликсо	2,9	$-0,63 \pm 0,28$
$\beta$ -D-Ликсо	0,67	$-0,24 \pm 0,29$
$\alpha$ -D-Рибо	4,0	$-0,83 \pm 0,36$
$\beta$ -D-Рибо <sup>а</sup>	1,2	$-0,11 \pm 0,09$
$\alpha$ -D-Ксило	50	$-2,5$
$\beta$ -D-Ксило <sup>б</sup>	4,0	$-0,82 \pm 0,14$

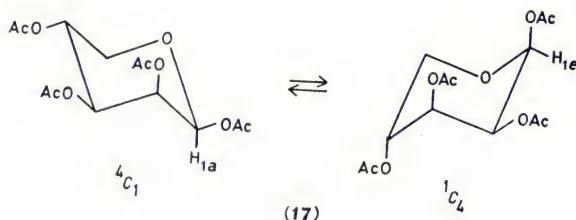
<sup>а</sup> При 20° С.<sup>б</sup> При 25° С.

сопиранозы (17) в ацетоне-D<sub>6</sub> при комнатной температуре присутствуют почти равные количества каждого кресловидного конформера. Более того, при понижении температуры скорость взаимопревращения кресловидных конформеров становится достаточно малой в масштабе времени наблюдения ядерного магнитного резонанса, что позволяет обнаружить [52—54] отдельные сигналы индивидуальных конформеров. Для тетраацетата  $\beta$ -D-рибопиранозы (16) наблюдаемая разность химических сдвигов ( $\nu_{^4C_1} - \nu_{^1C_4}$ ) между H<sub>1a</sub> (<sup>4</sup>C<sub>1</sub>-конформер) и H<sub>1e</sub> (<sup>1</sup>C<sub>4</sub>-конформер) при —84° С равна 58,5 Гц. С помощью этой информации по уравнению (4) вычислили [52, 54] скорость  $k$  взаимопревращения конформеров <sup>4</sup>C<sub>1</sub> и <sup>1</sup>C<sub>4</sub>, которая при —60° С оказалась равной приблизительно 130 с<sup>-1</sup> (—60° С — примерная температура коалесценции сигналов данных протонов).

$$k = [\pi (\nu_{^4C_1} - \nu_{^1C_4}) / (2)^{1/2}]. \quad (4)$$



По уравнению Эйринга (разд. 3.1.2) вычислили [54] свободную энергию активации этого превращения, равную примерно 10 ккал/моль. Эта величина сравнима с соответствующей величиной для тетраацетага  $\beta$ -D-ликопиранозы (17), равной 9,6 ккал/моль, что следует из его ПМР-спектра при низкой температуре \* [53].



В некоторых случаях [24, 48, 55—60] правильность выбора конформации могут подтвердить величины дальних спин-спиновых взаимодействий между протонами, разделенными четырьмя ( $^4J$ ) или пятью ( $^5J$ ) простыми связями. Было обнаружено [48, 56, 57] влияние ориентации на взаимодействие через четыре связи, причем в случае расположения этих связей в планарной зигзагообразной конформации (так называемой [60, 61] «W»- или «M»-конформации\*\*) величина  $^4J$  приближается к максимальному значению.

\* Эти величины следует рассматривать как приблизительные, так как уравнение (4) приблизительно само по себе, и его, строго говоря, можно использовать для вычисления скоростей обмена между одинаково заселенными сторонами, что фактически не наблюдается при взаимопревращениях кресловидных конформеров тетраацетатов  $\beta$ -D-рибо- и  $\beta$ -D-ликопираноз.

\*\* Знаки дальних констант взаимодействия ( $^4J$ ) через простые связи в шестичленных кольцах зависят [62] от стереохимии. Взаимодействия ( $^4J_{ee}$ ) между двумя экваториальными протонами (т. е. «W»-конформация) являются *положительными*, тогда как взаимодействия ( $^4J_{ea}$ ) между экваториальным и аксиальным протонами — *отрицательными*. Необходимо также отметить, что константы вицинального взаимодействия ( $^3J$ ) обычно *положительны*, а константы геминального взаимодействия ( $^2J$ ), как правило, *отрицательны*.

Так, в 1,6-ангидро-2,3,4-триацетатах D-глюкозы (18), D-маннозы (19) и D-галактозы (20) (рис. 4.10) дальнейшее взаимодействие между  $H_1$  и  $H_3$  составляет 1—2 Гц. Близкие по значению величины дальнего взаимодействия между  $H_1$  и  $H_3$  в пентаацетате  $\alpha$ -D-гу-

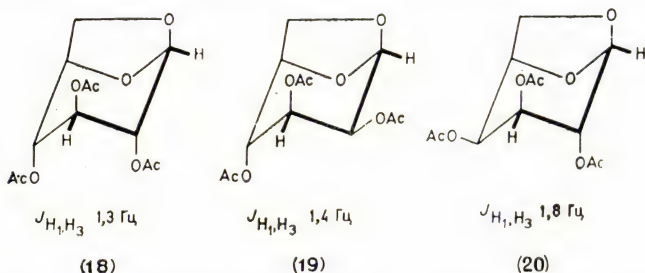
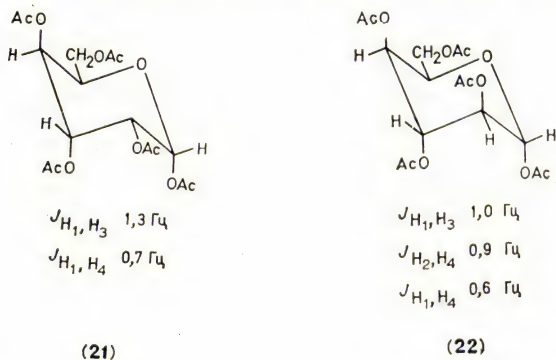


Рис. 4.10. Дальние взаимодействия в 1,6-ангидро-2,3,4-триацетатах D-глюкозы (18), D-маннозы (19) и D-галактозы (20) [55].

лопиранозы (21) [24], а также между  $H_2$  и  $H_4$  и между  $H_1$  и  $H_3$  в пентаацетате  $\alpha$ -D-идопиранозы (22) [59]



позволяют утверждать, что в растворе эти производные существуют преимущественно в виде  ${}^4C_1$ -конформеров. Оба пентаацетата проявляют также [24, 59] взаимодействие  ${}^5J$  между  $H_1$  и  $H_4$ . Важно, однако, осознать, что дальнейшее взаимодействие является самостоятельным эффектом и не обусловлено явлением

виртуального дальнего взаимодействия [63]\*. Виртуальное дальнейшее взаимодействие проявляет, например [24], атом  $H_1$  в пентаацетате  $\beta$ -D-глюкопиранозы (7), поскольку протоны  $H_2$  и  $H_3$ , которые сильно взаимодействуют, имеют почти одинаковый химический сдвиг.

В О-метиленовых производных величина константы спин-спинового взаимодействия между геминальными протонами зависит от ориентации орбиталей неподеленных пар на атомах кислорода относительно протонов О-метиленовой группы [64—68]. Этот фактор часто дает сведения о конформации, а следовательно, и о строении ацеталей. При отсутствии атомов кислорода в  $\alpha$ -положениях к метиленовым группам константы геминального взаимодействия обычно принимают значения от  $-12$  до  $-18$  Гц [48]. При наличии в  $\alpha$ -положениях атомов кислорода к константе геминального взаимодействия следует прибавить положительные инкременты вследствие индуктивного смещения электронов с симметричной связывающей орбитали О-метиленовой группы и обратной передачи неподеленной пары  $p$ -электронов атомов кислорода\*\* на антисимметричную связывающую орбиталь О-метиленовой группы.

Положительный вклад обратной передачи неподеленной пары  $p$ -электронов минимален, когда  $p$ -орбиталь делит пополам угол  $H-C-H$  (рис. 4.11, а), и максимален, когда ось  $H-H$ , соединяющая оба протона, перпендикулярна плоскости  $C-O-C$  (рис. 4.11, б). Первый вид геометрии преобладает почти во всех производных 1,3-диоксана и в некоторых производных 1,3-диоксепана, причем константы геминального взаимодействия обычно близки к  $-6$  Гц,

---

\* Виртуальное дальнейшее взаимодействие на С в системе АВС наблюдается как эффект второго порядка при условии, что  $J_{AB}$  значительно превышает  $\Delta\nu_{AB}$ , а В заметно не взаимодействует с С. (Более подробное объяснение см. Ионин Б. И., Ершов Б. А., ЯМР-спектроскопия в органической химии, изд-во «Химия», 1967, стр. 34. — Прим. перев.)

\*\* Предполагается, что эти атомы возбуждены и, следовательно,  $sp^2$ -гибридизованы.

несомненно за счет главным образом вклада индуктивного эффекта. В первом приближении второй вид

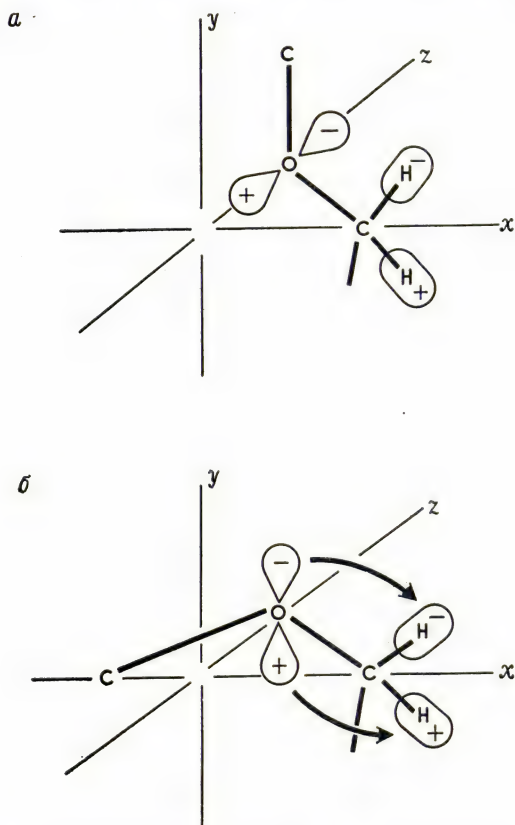


Рис. 4.11. Геометрия минимальной (а) и максимальной (б) обратной передачи неподеленной пары  $p$ -электронов атомов кислорода на антисимметричную связывающую орбиталь О-метиленовой группы.

геометрии реализуется в 1,3-диоксолановых производных, причем обратная передача вызывает уменьшение констант геминального взаимодействия почти до 0 Гц. Таким образом, мы имеем критерий различия между



двумя структурно изомерными О-метиленовыми производными углеводов. Например, в диацетале, охарактеризованном ранее (разд. 4.3) по масс-спектру как 2,5:3,4-ди-О-метиленгалактит (1), константы геминального взаимодействия О-метиленовых протонов 1,3-диоксепанового и 1,3-диоксоланового колец составляют [13] — 7,3 и  $\sim 0$  Гц соответственно. С другой стороны, в структурно изомерном диацетале, охарактеризованном масс-спектрометрически (разд. 4.3) как 2,3:4,5-ди-О-метиленгалактит (2), константа взаимодействия геминальных протонов энантиотопных О-метиленовых групп в 1,3-диоксолановых кольцах близка к нулю [13].

#### 4.5.3. ЯДЕРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОВЕРХАУЗЕРА

Хотя этой разновидности ядерного магнитного резонанса еще предстоит занять достойное место в ЯМР-спектроскопии углеводов, она уже позволила

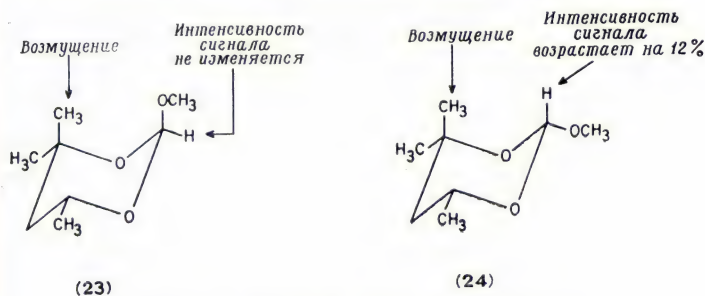


Рис. 4.12. Ядерный эффект Оверхаузера.

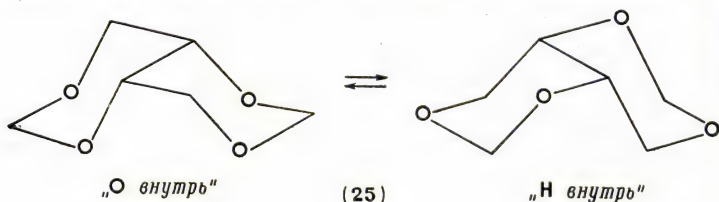
[69] получить изящное подтверждение правильности конформационных отнесений для стереоизомеров 2-О-метил-4,4,6-триметил-1,3-диоксана, так как только в случае *цис*-изомера (24) [но не *транс*-изомера (23)] удалось наблюдать ядерный эффект Оверхаузера\*. Соединение, которому на основании измерения

\* Объяснение этого эффекта см. в работе [70].

дипольного момента и данных ПМР-спектроскопии приписали *цис*-конфигурацию, показывает 12%-ное увеличение интегральной интенсивности протона, примыкающего к  $C_2$ , при возмущении одного из двух сигналов. Из рис. 4.12 очевидно, что только в случае *цис*-изомера (24) протон, примыкающий к  $C_2$ , находится в *син*-аксиальном положении к одной из метильных групп при  $C_4$ . Обусловленное этим достаточное сближение этого протона с аксиальной метильной группой и вызывает ядерный эффект Оверхаузера\*.

#### 4.6. ИЗМЕРЕНИЕ ДИПОЛЬНЫХ МОМЕНТОВ

При рассмотрении конформационно мобильной системы сравнение измеренного дипольного момента с соответствующими величинами, рассчитанными для разных конформеров, часто позволяет предсказать характер конформационного равновесия. Например, для двух конформеров 1,3:2,4-ди-О-метилена-*L*-треита (25) — «О внутрь» и «Н внутрь» — рассчитанные ди-



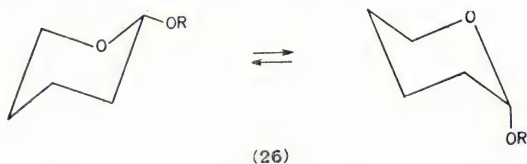
польные моменты  $\mu_O$  и  $\mu_H$  составили [56] 4,2 и 1,9 Д соответственно. Дипольный момент  $\mu$ , измеренный в растворе бензола при 25 °С, составил  $4,00 \pm 0,07$  Д. Из уравнения

$$\mu^2 = N_O \mu_O^2 + (1 - N_O) \mu_H^2 \quad (5)$$

\* Более подробно о применении ЯМР-спектроскопии в химии углеводов см. недавние обзоры: *Coxon B.*, Adv. in Carbohydrate Chem. Biochem., **27**, 7 (1972); *Kotowycz J., Lemieux R. U.*, Chem. Rev., **73**, 669 (1973); *Панов В. П., Жбанков Р. Г.*, Журн. прикладной спектроскопии, **18**, 1103 (1973). — Прим. перев.

где  $N_O$  — мольная доля конформера «О внутрь», следует, что до 90% диацетала (25) существует в виде конформера «О внутрь» (разд. 5.5.7).

Для конформационного равновесия между аксиальными и экваториальными конформерами ряда 2-алкокситетрагидропиранов (26) обнаружили [71] ли-



нейную зависимость [ср. уравнение (3) и (5)] между квадратами дипольных моментов и суммой констант вицинального взаимодействия атома  $H_X$  с атомами  $H_A$  и  $H_B^*$ , т. е.  $(J_{AX} + J_{BX})$ , приближенные значения которых можно измерить из расстояния между внешними пиками низкопольного резонанса атома  $H_X$ . Из этой линейной зависимости между  $\mu^2$  и  $(J_{AX} + J_{BX})$  [72] следует, что из шести возможных конформеров, возникающих при вращении фрагмента  $C-O-R$  вокруг связи  $C-O$ , предпочтительными являются один аксиальной и один (или два) \*\* экваториальных конформера.

## 4.7. ОПТИЧЕСКОЕ ВРАЩЕНИЕ

Сравнения молекулярных вращений \*\*\*, измеренных при определенных длинах волн (очень часто при

\*  $H_X$  — протон, примыкающий к кольцевому атому углерода, несущему заместитель,  $H_A$  и  $H_B$  — протоны, примыкающие к соседнему кольцевому атому углерода. — *Прим. перев.*

\*\* Два из трех экваториальных конформеров имеют одинаковый дипольный момент и потому их нельзя различить данным методом.

\*\*\* Молекулярное вращение  $[M]$  определяется как

$$[M] = M [\alpha] / 100,$$

где  $M$  — молекулярный вес, а  $[\alpha]$  — удельное вращение. В некоторых из ранних работ по химии углеводов это произведение

D-линии натрия), привели к наиболее полезным корреляциям между конформациями и конфигурациями углеводов и их оптической вращательной способностью. Разработаны эмпирические подходы [73—76], позволяющие предсказать знак и даже величину молекулярного вращения циклических производных углеводов, включая циклиты и пираноидные производные. Три из них [73—75] предполагают, что отдельные конформационные элементы молекулы вносят независимые вклады в молекулярное вращение и что общее молекулярное вращение получается суммированием этих вкладов.

В одном из методов [74] центр оптической активности описывается винтовой моделью поляризуемости электронов, что приводит к корреляции, во-первых, между направлением вращения винта (правило руки) и знаком молекулярного вращения и, во-вторых, между степенью поляризуемости и величиной молекулярного вращения. Наиболее простой конформационной единицей считается цепь из четырех атомов  $a-C-C-a'$ . Изображенные на рис. 4.13 ньютонские проекции показывают, что конформационная диссимметрия этой единицы обусловлена синклиналичными и антиклиналичными конформациями  $a$ ,  $b$ ,  $g$  и  $d$ , но не антиперипланарной конформацией  $v$ . Эмпирически было найдено, что конформации  $a$  и  $b$  вносят в молекулярное вращение правовращающие вклады. Молекулярное вращение в этом случае математически выражается следующим образом:

$$[M] = +kAA', \quad (6)$$

не делили на 100. Удельное вращение определяется как

$$[\alpha] = 100\alpha/lc,$$

где  $\alpha$  — наблюдаемое вращение,  $l$  — длина кюветы в дециметрах, а  $c$  — концентрация в граммах на 100 мл. (Часто используют концентрацию в миллиграммах на 1 мл. — Прим. перев.) Концентрация и растворитель обычно указываются в скобках после значения удельного вращения; кроме этого, верхний индекс при  $[\alpha]$  обозначает температуру в градусах Цельсия, при которой проведено измерение, а нижний индекс — длину волны поляризованного света. Например,  $[\alpha]_D^{21} = -62^\circ$  ( $c$  1,5 в  $CHCl_3$ ).



где  $k$  — константа, одинаковая для конформаций  $a$  и  $b$ , а  $A$  и  $A'$  — функции поляризуемостей атомов  $a$  и  $a'$  соответственно. Конформации  $g$  и  $d$  вносят лево-вращающие вклады, а конформация  $e$  не вносит ни-

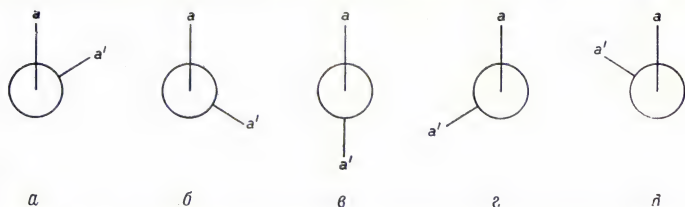


Рис. 4.13. Ньюменовские проекции различных конформаций конформационной единицы  $a-C-C-a'$ .

какого вклада вследствие своей диссимметричности. Оказалось [74], что эти вклады в молекулярное вращение можно вычислить из атомных рефракций  $R_a$  и

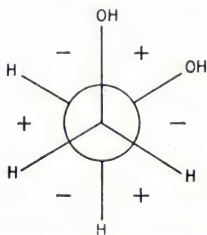


Рис. 4.14. Синклиальный конформер этиленгликоля.

$R_{a'}$  атомов  $a$  и  $a'$  соответственно, используя следующее эмпирическое уравнение:

$$[M] = +160^\circ R_a^{1/2} R_{a'}^{1/2}. \quad (7)$$

Если мы рассмотрим конформер этиленгликоля, показанный на рис. 4.14, то величину его молекулярного вращения можно получить\* суммированием

\* Этиленгликоль, разумеется, ахирален. Вклады в молекулярное вращение энантиомерных конформеров (которые являются изоэнергетическими) равны по величине, но противоположны по знаку и потому взаимно уничтожаются.

вкладов всех диссимметричных конформаций

$$[M] = k(O \cdot O - O \cdot H + H \cdot H - H \cdot H + H \cdot H - H \cdot C)$$

или \*

$$[M] = k(O \cdot O - 2O \cdot H + H \cdot H),$$

что иногда символически записывают следующим образом:

$$[M] = k(O-H)^2, \quad (8)$$

причем эта величина составляет  $+45^\circ$  (ср. [73]). Это очень важная конформационная единица в циклических производных углеводов, позволяющая легко предсказывать [77] молекулярные вращения циклитов с помощью следующей простой процедуры. Указанным способом рассчитывают вклад каждой связи C—C, рассматривая ее как конформационный фрагмент, аналогичный показанному на рис. 4.14 для этиленгликоля. Если гидроксильная группа при ближайшем атоме углерода находится в самой верхней точке, а гидроксильная группа при другом атоме углерода по отношению к ней *синклиналина* и расположена справа, то принимают величину  $+45^\circ$ , а если слева, то  $-45^\circ$ . При *антиперипланарной* ориентации вклад в молекулярное вращение равен нулю. Как видно из данных табл. 4.7, величины молекулярного вращения, вычисленные таким путем для предпочтительных конформеров некоторых циклитов, хорошо согласуются с соответствующими наблюдаемыми величинами.

При рассмотрении пираноидных производных, например гликозидов, необходимо внести [74] дополнительные допущения (см., однако, [75]), учитывая следующие конформационные особенности:

1. Пираноидное кольцо имеет ось разности поляризуемостей атомов O и C<sub>4</sub>, когда присутствуют различные аксиальные заместители при C<sub>1</sub> и C<sub>5</sub> (например, рис. 4.15, а) или при C<sub>2</sub> и C<sub>4</sub> (например, рис. 4.15, б). Считают, что конформация а вносит в молекулярное вращение вклад  $+100^\circ$ , а конформация б — вклад  $+60^\circ$ .

---

\*  $O \cdot H = H \cdot O$ .

Таблица 4.7

НАБЛЮДАЕМЫЕ И РАССЧИТАННЫЕ  
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВРАЩЕНИЯ  
НЕКОТОРЫХ ЦИКЛИТОВ [73, 77]

Производное циклогексана <sup>а</sup>	[M] <sub>D</sub> , град	
	наблюдаемое	рассчитанное
(-)-1/2-Диол	-48	-45
(-)-1,2/3-Триол	-92	-90
(-)-1,2,3/4-Тетраол	-49	-45
(-)-1,2,4/3-Тетраол	-57	-45
(-)-1,3/2,4-Тетраол	-43	-45
(-)-1,2,4/3,5-Пентаол	-90	-90
(+)-1,3,4/2,5-Пентаол	+42	+45
(-)-1,2,4/3,5,6-Гексаол	-117	-135

<sup>а</sup> Согласно этой системе номенклатуры, гидроксильные группы в положениях, предшествующих разделительной линии, находятся над плоскостью кольца, а следующие за разделительной линией — под плоскостью кольца.

2. В гексопираноидных кольцах вклад вращательных изомеров, связанных с наличием оксиметильной группы у хирального центра при C<sub>5</sub>, оценивают в +25°.

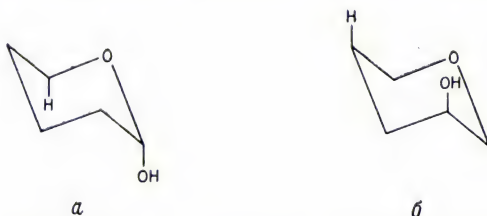


Рис. 4.15. Пираноидные кольца с осью разности поляризуемостей атомов O и C<sub>4</sub>.

3. В метилгликопиранозидах вклад вращательных изомеров, связанных с наличием метоксигруппы при аномерном атоме углерода, оценивают в +105° для α-аномеров и в -105° для β-аномеров.

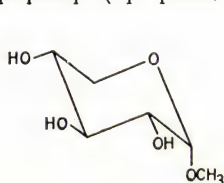
Таблица 4.8

НАБЛЮДАЕМЫЕ И РАССЧИТАННЫЕ  
МОЛЯРНЫЕ ВРАЩЕНИЯ  
МЕТИЛПЕНТОПИРАНОЗИДОВ В ВОДНОМ  
РАСТВОРЕ [73, 74, 77]

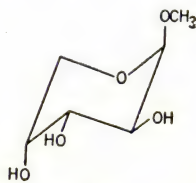
Метилпенто- пиранозид	[M] <sub>D</sub> , град		
	наблюдаемое	рассчитанное	
		<sup>4</sup> C <sub>1</sub>	<sup>1</sup> C <sub>4</sub>
α-D-Арабино	—28	+190	0
β-D-Арабино	—403	—75	—400
α-D-Ликсо	+95	+55	+135
β-D-Ликсо	—210	—210	—265
α-D-Рибо	+170 <sup>a</sup>	+250	+60
β-D-Рибо	—186	—150	—205
α-D-Ксило	+253	+250	+60
β-D-Ксило	—108	—150	—205

<sup>a</sup> В метиловом спирте.

С помощью такого эмпирического подхода были рассчитаны [74, 77] молекулярные вращения для <sup>4</sup>C<sub>1</sub>- и <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-конформеров метил-D-альдопентопиранозидов, сопоставленные в табл. 4.8 с наблюдаемыми величинами. Такие расчетные данные, возможно, недостаточно точны для однозначных выводов относительно конформационных свойств. Все же важно отметить, что сравнение наблюдаемых и рассчитанных величин в табл. 4.8 предполагает, например, что метил-α-D-ксилопиранозид (27) существует как <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-конформер, а метил-β-D-арабинопиранозид (28) — как <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-конформер (ср. разд. 5.3).



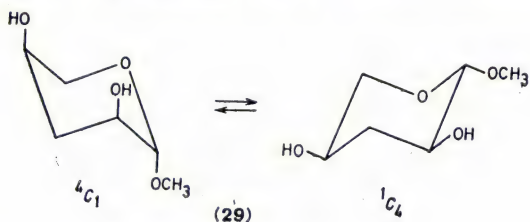
(27)



(28)



Естественно ожидать [74], что природа растворителя может влиять на положение равновесия между конформерами и, следовательно, на молекулярное вращение данного соединения. Это показали исследования [78] ряда пираноидных производных (см. разд. 3.2.3.3). Так, судя по ПМР-спектру метил-3-дезоксид-β-D-эритропентопиранозид (29) в окиси дейтерия [78] это соединение почти нацело существует в



виде  ${}^1C_4$ -конформера, поскольку  $J_{H_1, H_2} = 6,0$  Гц. Рассчитанная величина молекулярного вращения  ${}^1C_4$ -конформера, равная  $+155^\circ$ , хорошо согласуется с наблюдаемой величиной  $+140^\circ$  для раствора этого соединения в воде. С другой стороны, судя по ПМР-спектру соединения (29) в дейтерохлороформе, где  $J_{H_1, H_2} = 2,2$  Гц, оно почти полностью существует в виде  ${}^4C_1$ -конформера. И снова рассчитанное молекулярное вращение  ${}^4C_1$ -конформера, равное  $+205^\circ$ , отлично согласуется с наблюдаемой величиной  $+210^\circ$  для раствора соединения (29) в хлороформе.

Следует также ожидать [74], что изменения молекулярного вращения\* под влиянием растворителя на конформационное равновесие будут чувствительны и к изменениям температуры (ср. [54]).

В табл. 4.9 сравниваются наблюдаемые и рассчитанные величины молекулярного вращения для  ${}^4C_1$ -конформеров α- и β-D-гликопиранозидов с галакто-, глюко-, гуло- и манно-конфигурацией [77]. Разность молекулярных вращений аномеров обладает заметным постоянством, приближаясь к вычис-

\* Для обозначения изменения оптического вращения во времени часто употребляют термин *мутаротация*.

Таблица 4.9

НАБЛЮДАЕМЫЕ И РАССЧИТАННЫЕ  
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВРАЩЕНИЯ  $^4\text{C}_1$ -КОНФОРМЕРОВ  
НЕКОТОРЫХ МЕТИЛАЛЬДОГЕКСОПИРАНОЗИДОВ  
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ [77]

Метилальдогексопиранозид	[M] <sub>D</sub> , град		[M] <sub>α</sub> - [M] <sub>β</sub> , град	
	наблюдаемое	рассчитанное	наблюдаемое	рассчитанное
α-D-Галакто	+380	+375	380	400
β-D-Галакто	0	-25		
α-D-Глюко	+309	+325	375	400
β-D-Глюко	-66	-75		
α-D-Гуло	+232	+240	394	400
β-D-Гуло	-162	-160		
α-D-Манно	+154	+130	289	265
β-D-Манно	-135	-135		

ленному значению 400° для гликозидов с *галакто*-, *глюко*- и *гуло*-конфигурацией. Этот факт является логическим выражением *правил изоротации* Хадсона [79], в которых осуществлена попытка скоррелировать молекулярное вращение ряда пираноидных производных с их конфигурацией при аномерном центре. Например, в случае метил-D-глюкопиранозидов (рис. 4.16) считают, что аномерный центр (А) вносит свой вклад в молекулярное вращение независимо от вклада остальной части молекулы (В). Тогда в D-ряду

$$[M]_{\alpha} = B + A$$

и

$$[M]_{\beta} = B - A,$$

а следовательно,

$$[M]_{\alpha} - [M]_{\beta} = 2A. \quad (9)$$

Уравнение (9) количественно выражает тот хорошо известный в химии углеводов факт, что в сахарах

д-ряда  $\alpha$ -аномеры, как правило, являются более правовращающими, чем  $\beta$ -аномеры. Однако по ряду обстоятельств этим правилам изоротации не удается дать общую количественную формулировку. Например, разность молекулярных вращений  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров метил- $\beta$ -маннопиранозиды меньше предсказанной величины из-за наличия аксиальной гидроксильной группы при  $C_2$  (ср. с галакто-, глюко- и гуло-конфигурацией, где гидроксил при  $C_2$  экваториален). Этот

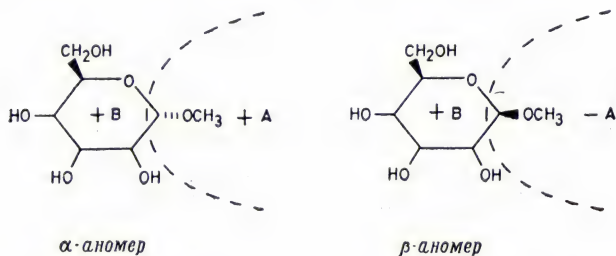


Рис. 4.16. Иллюстрация правил изоротации Хадсона на примере метил- $\beta$ -глюкопиранозидов. Конфигурации при  $C_2$ ,  $C_3$  и  $C_4$  не указаны.

факт отражает фундаментальную необоснованность принципа оптической суперпозиции Вант-Гоффа\*, примером которого и являются правила изоротации.

Квантовомеханические теории оптического вращения показывают [76, 80], что оптическая активность возникает не из-за винтового характера поляризуемости электронов в хиральных атомах углерода или в диссимметричных конформациях\*\*, а скорее

\* Принцип оптической суперпозиции Вант-Гоффа предполагает, что молекулярное вращение является алгебраической суммой вращательных вкладов всех хиральных центров молекулы. Следует отметить, что аномалия с маннопиранозидом устраняется в эмпирических методах Уиффена [73], Брюстера [74], а также Лемье и Мартина [75].

\*\* Хотя эмпирические правила, предложенные Уиффеном [73] и Брюстером [74] и недавно модифицированные Лемье и Мартином [75], теоретически несостоятельны, тем не менее они полезны именно из-за своего крайнего эмпиризма!

вследствие изменения характера этой поляризуемости за счет взаимодействий между парами групп. Хотя на вращательный вклад данной пары групп хиральной молекулы будут влиять и другие группы в этой молекуле, такие воздействия обычно считают незначительными, и поэтому в так называемом *принципе парных взаимодействий* оптическое вращение рассматривается как сумма вкладов *всех* парных взаимодействий в этой молекуле. Конечно, в идеальной ситуации, выражаемой *принципом множественных взаимодействий*, оптическое вращение рассматривается как сумма вкладов парных, тройных, четверных и т. д. взаимодействий. Исходя из этого принципа, особый параметр, так называемая *связевая ротация*  $[\Lambda]$  дисахарида при данной длине волны, определяется выражением [81]

$$[\Lambda] = [M_{NR}] - ([M_{CH_3N}] - [M_R]), \quad (10)$$

где  $[M_{NR}]$  — молекулярное вращение дисахарида,  $[M_{CH_3N}]$  — молекулярное вращение метилгликозида невосстанавливающего остатка **N**, а  $[M_R]$  — молекулярное вращение восстанавливающего остатка **R** после мутаротации. Иными словами, величина  $[\Lambda]$  — это вклад в молекулярное вращение взаимодействий через гликозидную связь за вычетом вкладов в  $[M_{CH_3N}]$  и  $[M_R]$  взаимодействий, включающих гликозидную метильную группу при **N** и атом водорода при **R**. Показано, что связевую ротацию можно связать с конформационными параметрами ( $\phi$ ,  $\psi$ ) (см. разд. 3.6) соотношением

$$[\Lambda]_\alpha = -105^\circ - 120^\circ (\sin \Delta\phi + \sin \Delta\psi) \quad (11)$$

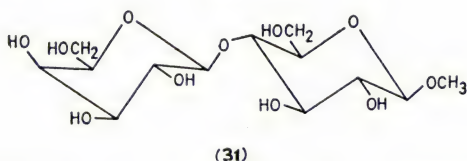
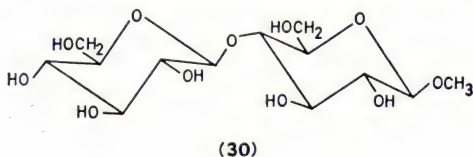
для  $\alpha$ -связанных дисахаридов и

$$[\Lambda]_\beta = 105^\circ - 120^\circ (\sin \Delta\phi + \sin \Delta\psi) \quad (12)$$

для  $\beta$ -связанных дисахаридов, где  $\Delta\phi = \phi - 180^\circ$ , а  $\Delta\psi = \psi - 180^\circ$ . Используя величины  $\Delta\phi$  и  $\Delta\psi$  из данных по кристаллической структуре, оказалось возможным, например, предсказать [81] с точностью до

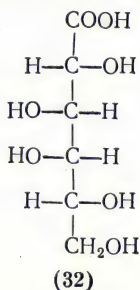


нескольких градусов связевые ротации метил- $\beta$ -целлобиозида (30) и метил- $\beta$ -лактозида (31).



В случае  $\kappa$ - и  $\iota$ -каррагилинов, полисахаридные цепи которых, как известно (разд. 3.6), ассоциированы, изменения оптического вращения их водных растворов с температурой объяснили [82, 83] образованием двойных спиралей. При этом измеряется зависимость оптического вращения от изменения вкладов вторичной и третичной структур.

В заключение упомянем еще одну эмпирическую корреляцию оптического вращения с конфигурацией. Это *лактонное правило* Хадсона, современная формулировка которого [85] утверждает, что лактоны альдоновых кислот обладают положительным вращением, если участвующая в лактонизации гидроксильная группа находится справа в фишеровской проекционной формуле исходной альдоновой кислоты. Так,  $\delta$ -лактон  $D$ -галактоновой кислоты (32) обладает



положительным вращением, тогда как  $\gamma$ -лактон отрицательным\*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. (а) *Илиел Э.*, Стереохимия соединений углерода, «Мир», М., 1965, стр. 129; (б) *Илиел Э., Аллинжер Н., Энжиал С., Моррисон Г.*, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 166.
2. [16], стр. 452.
3. *Hough L., Richardson A. C.*, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», Vol. 1F, Ch. 23, ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1967, p. 124.
4. *Ferrier R. J.*, Chem. Britain, **1969**, 15; in «Progress in Stereochemistry», Vol. 4, ed. B. J. Aylett, M. M. Harris, Butterworths, London, 1969, p. 43.
5. *Jeffrey G. A., Rosenstein R. D.*, Advan. Carbohydrate Chem., **19**, 7 (1964).
6. *Marchessault R. H., Sarko A.*, Advan. Carbohydrate Chem., **22**, 421 (1967).
7. *Sundaralingam M.*, Biopolymers, **6**, 189 (1968); **7**, 821 (1969).
8. *Kochetkov N. K., Chizov O. S.*, Advan. Carbohydrate Chem., **21**, 39 (1966).
9. *Spedding H.*, Advan. Carbohydrate Chem., **19**, 23 (1964).
10. *Hall L. D.*, Advan. Carbohydrate Chem., **19**, 51 (1964).
11. *Inch T. D.*, in «Annual Review of NMR Spectroscopy», Vol. 2, ed. E. F. Mooney, Academic, London, 1969, p. 35.
12. См., однако, *Heynes K., Scharmann H.*, Tetrahedron, **21**, 507 (1965).
13. *Stoddart J. F.*, unpublished results.
14. *Chizov O. S., Golovkina L. S., Wulfson N. S.*, Carbohydrate Res., **6**, 138, 143 (1968).
15. *Kilburn D. M.*, M. Sc. Thesis, Queen's University, Kingston, Canada, 1969.

---

\* В последнее время появился ряд работ по применению методов дисперсии оптического вращения (ДОВ) и кругового дихроизма (КД) для структурного и конформационного анализа углеводов. Из наиболее интересных приведем наблюдение КД карбонильной группы в водных растворах пентоз [*Totty R. N., Hudac J., Hayward L. D.*, Carbohydrate Res., **23**, 152 (1972)], конформационный анализ моносахаридов на основе КД их медноаммиачных [*Voelter W., Bauer H., Kuhfittig G.*, Chimia, **27**, 274 (1973)] и молибдатных [*Voelter W., Kuhfittig G., Schneider G., Bayer E.*, Ann., **734**, 126 (1970)] комплексов, а также изучение конформаций полисахаридов с помощью кривых ДОВ и КД [*Boessler H. M., Schulz R. C.*, Angew. Makromol. Chem., **1973**, 29, 431). — Прим. перев.

16. Вульфсон Н. С., Чижов О. С., Головкина Л. С., ЖОрХ, **4**, 744 (1968).
17. [16], стр. 465.
18. Kuhn L. P., J. Am. Chem. Soc., **74**, 2492 (1952); **76**, 4323 (1954).
19. Eliel E. L., Accounts Chem. Res., **3**, 1 (1970).
20. Baggett N., Bukhari M. A., Foster A. B., Lehnmann J., Weber J. M., J. Chem. Soc., **1963**, 4157.
21. Joris L., Schleyer P. von R., Osawa E., Tetrahedron, **24**, 4759 (1968).
22. Ferrier R. J., Overend W. G., Rafferty G. A., Wall H. M., Williams N. R., Proc. Chem. Soc., **1963**, 133.
23. Lemieux R. U., Kullnig R. K., Bernstein H. J., Schneider W. G., J. Am. Chem. Soc., **80**, 6098 (1958).
24. Lemieux R. U., Stevens J. D., Can. J. Chem., **43**, 2059 (1965).
25. Lemieux R. U., Stevens J. D., Can. J. Chem., **44**, 249 (1966).
26. Hall L. D., Manville J. F., Bhacca N. S., Can. J. Chem., **47**, 1 (1969); Hall L. D., Manville J. F., Can. J. Chem., **47**, 19 (1969).
27. Booth H., Tetrahedron, **22**, 615 (1966).
28. Angyal S. J., Pickles V. A., Ahluwalia R., Carbohydrate Res., **1**, 365 (1966).
29. Baggett N., Buck K. W., Foster A. B., Randall M. H., Weber J. M., J. Chem. Soc., **1965**, 3394.
30. Eliel E. L., Willy W. E., Tetrahedron Letters, **1969**, 1775; Willy W. E., Binsch G., Eliel E. L., J. Am. Chem. Soc., **92**, 5394 (1970).
31. Rudrum M., Shaw D. F., J. Chem. Soc., **1965**, 52.
32. Angyal S. J., Aust. J. Chem., **21**, 2737 (1968); Angew. Chem., Int. Ed., **8**, 157 (1969).
33. Fletcher H. J., Jr., Stevens J. D., J. Org. Chem., **33**, 1799 (1968).
34. Perlin A. S., Casu B., Tetrahedron Letters, **1969**, 2921.
35. Perlin A. S., Casu B., Koch H. J., Can. J. Chem., **48**, 2596 (1970).
36. Dorman D. E., Roberts J. D., J. Am. Chem. Soc., **92**, 1355 (1970).
37. Hall L. D., Johnson L. F., Chem. Comm., **1969**, 509.
38. Roberts J. D., Weigert F. J., Kroschwitz J. I., Reich H. J., J. Am. Chem. Soc., **92**, 1338 (1970).
39. Perlin A. S., Koch H. J., Can. J. Chem., **48**, 2639 (1970).
40. Dorman D. E., Angyal S. J., Roberts J. D., Proc. Natl. Acad. Sci., **63**, 612 (1969); J. Am. Chem. Soc., **92**, 1351 (1970).
41. Попл Дж. Шнейдер В., Бернштейн Г., Спектры ЯМР высокого разрешения, ИЛ, М., 1962.
42. Casu B., Reggiani M., Gallo G. G., Vigevani A., Tetrahedron, **22**, 3061 (1966).
43. Karplus M., J. Chem. Phys. **30**, 11 (1959).
44. Williamson K. L., J. Am. Chem. Soc., **85**, 516 (1963).
45. Williams D. H., Bhacca N. S., J. Am. Chem. Soc., **86**, 2742 (1964).

46. *Laszlo P., Schleyer P. von R.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2709 (1963).
47. *Lemieux R. U., Stevens J. D., Fracer R. R.*, Can. J. Chem., **40**, 1955 (1962).
48. *Sternhell S.*, Quart. Rev., **23**, 236 (1969).
49. *Booth H.*, Tetrahedron Letters, **1965**, 411.
50. *Karplus M.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 2870 (1963).
51. *Coxon B.*, Tetrahedron, **22**, 2281 (1966).
52. *Bhacca N. S., Horton D.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5993 (1967).
53. *Durette P. L., Horton D.*, Chem. Commun. **1969**, 516.
54. *Durette P. L., Horton D.*, Carbohydrate Res., **10**, 565 (1969).
55. *Hall L. D., Hough L.*, Proc. Chem. Soc., **1962**, 382.
56. *Lemieux R. U., Howard J.*, Can. J. Chem., **41**, 393 (1963).
57. *Sternhell S.*, Rev. Pure Appl. Chem., **14**, 15 (1964).
58. *Coxon B.*, Carbohydrate Res., **1**, 357 (1966).
59. *Bhacca N. S., Horton D., Paulsen H.*, J. Org. Chem., **33**, 2484 (1968).
60. *Feeney J., Anteunis M., Swaelens G.*, Bull. Soc. Chim. Belges, **77**, 121 (1968).
61. *Rassat A., Jefford C. W., Lehn J. M., Waegell B.*, Tetrahedron Letters, **1964**, 233.
62. *Hall L. D., Manville J. F.*, Carbohydrate Res., **8**, 295 (1968).
63. *Musher J. I., Corey E. J.*, Tetrahedron, **18**, 791 (1962).
64. *Pople J. A., Bothner-By A. A.*, J. Chem. Phys., **42**, 1339 (1965).
65. *Bothner-By A. A.*, Advan. Mag. Res., **1**, 195 (1965).
66. *Cookson R. C., Crabb T. A.*, Tetrahedron Letters, **1964**, 679; Tetrahedron, **24**, 2385 (1968).
67. *Cookson R. C., Crabb T. A., Frenkel J. J., Hudec J.*, Tetrahedron Suppl., No. 7, **1966**, 355.
68. *Cahill R., Cookson R. C., Crabb T. A.*, Tetrahedron, **25**, 4681 (1969).
69. *Eliel E. L., Nader F.*, J. Am. Chem. Soc., **91**, 536 (1969); **92**, 584 (1970).
70. *Anet F. A. L., Bourn A. J. R.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5250 (1965).
71. *De Hoog A. J., Buys H. R., Altona C., Havinga E.*, Tetrahedron, **25**, 3365 (1969).
72. *Romers C., Altona C., Buys H. R., Havinga E.*, in «Topics in Stereochemistry», Vol. 4, ed. E. L. Eliel, N. L. Allinger, Wiley-Interscience, New York, 1969, p. 39.
73. *Whiffen D. H.*, Chem. Ind., **1956**, 964.
74. *Brewster J. H.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5475, 5483 (1959); Брюстер Дж., в кн. «Избранные проблемы стереохимии, «Мир», М., 1970, стр. 217.
75. *Lemieux R. U., Martin J. C.*, Carbohydrate Res., **13**, 139 (1970).
76. *Kauzmann W., Clough F. B., Tobias I.*, Tetrahedron, **13**, 57 (1961).
77. [16], стр. 460.
78. *Lemieux R. U., Pavia A. A.*, Can. J. Chem., **46**, 1453 (1968); **47**, 4441 (1969).
79. *Hudson C. S.*, J. Am. Chem. Soc., **31**, 66 (1909).



80. Козман У., Введение в квантовую химию, ИЛ, М., 1960.
81. Rees D. A., J. Chem. Soc. (B), 1970, 877.
82. Rees D. A., Steele I. W., Williamson F. B., J. Polymer Sci., Part C, 28, 261 (1969).
83. McKinnon A. A., Rees D. A., Williamson F. B., Chem. Comm., 1969, 701.
84. Hudson C. S., J. Am. Chem. Soc., 32, 338 (1910).
85. Klyne W., Chem. Ind, 1954, 1198.

## ИЗОМЕРИЯ

## 5.1. ВВЕДЕНИЕ

Химия углеводов — это царство изомерии, и многие из важных взаимопревращений и реакций углеводов, приводящие к установлению динамического равновесия, связаны с этим явлением. Некоторые виды изомерии, такие, как конформационная изомерия между конформерами  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$  пираноидных производных, а также конфигурационная изомерия между  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерами фураноидных и пираноидных производных, обсуждались в гл. 3 и 4. Но существует и ряд других термодинамически контролируемых реакций углеводов, которые приводят к многогранным стереохимическим результатам вследствие одновременного проявления конфигурационной, конформационной и структурной изомерии в одной и той же системе. Однако многие из таких реакций почти не обсуждались как динамические равновесия между двумя состояниями. В данной главе рассматривается несколько важных видов изомеризации углеводов с точки зрения взаимодействия указанных трех видов изомерии.

## 5.2. ИЗОМЕРИЗАЦИЯ ЛАКТЛЬНОГО КОЛЬЦА

При растворении кристаллической альдозы или кетозы в каком-либо растворителе происходит изомеризация, приводящая со временем к установлению равновесия. Аномеризация альдо- или кетопиранозы возможна либо через циклический интермедиат, либо через ациклическую *альдегидную* или *кето-форму*.

Общепринятым является механизм [1—4]\*, включающий ациклический интермедиат, как показано на рис. 5.1, для аномеризации D-глюкопираноз. Однако при растворении кристаллической  $\alpha$ -пиранозы в каком-либо растворителе происходит изомеризация не только в  $\beta$ -пиранозу, но также в фуранозные и септанозные аномеры\*\* вследствие проявления структурной изомерии (рис. 5.2). Эти типы структурной

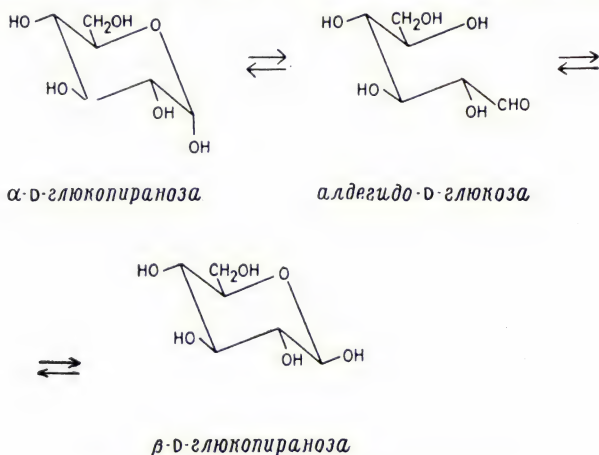


Рис. 5.1. Аномеризация D-глюкопираноз.

изомеризации между кольцами различного размера можно отнести к *изомеризации лактольного кольца*.

Когда в растворе в результате изомеризации лактольного кольца и аномеризации устанавливается равновесие, вклады различных структурных и конфигурационных изомеров определяются их относительными свободными энергиями. В гл. 3 говорилось о том, что в равновесных водных растворах моноциклических альдоз содержание альдегидных форм и септанозных аномеров очень мало, по-видимому менее

\* Более подробное рассмотрение см. [3, 4].

\*\* Альдопентозы и кетогексозы септанозных аномеров не образуют.

1%, так что их невозможно определить с помощью ПМР-спектроскопии в растворе окиси дейтерия [5]. Тем не менее для некоторых альдоз содержание фуранозных аномеров достигает 30—40% от общего состава водного раствора при равновесии.

Недавно методом ПМР-спектроскопии была получена информация [5—9] о равновесном составе водных растворов всех альдогексоз и альдопентоз. Из этих данных (табл. 5.1) следует, что альдозы, пиранозные формы которых имеют минимальную относи-

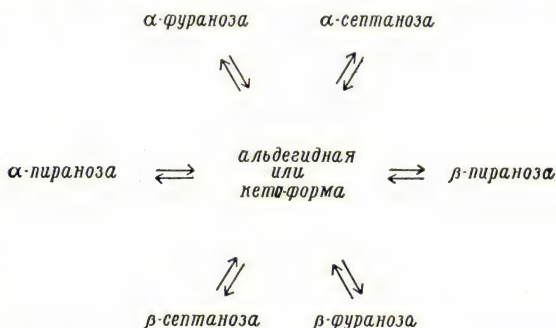


Рис. 5.2. Структурная изомерия альдогексоз и кетогептоз.

тельную свободную энергию (см. табл. 3.9 в разд. 3.2.4), содержат очень небольшие количества фураноз. Вот почему в равновесных растворах глюкозы, маннозы, ликсозы и ксилозы в окиси дейтерия фуранозные формы невозможно зафиксировать методом ПМР-спектроскопии. Это означает, что равновесия пираноза — фураноза, показанные на рис. 5.3, почти полностью сдвинуты в сторону пиранозных аномеров. Следовательно, при растворении в воде кристаллического  $\alpha$ - или  $\beta$ -пиранозного аномера любой из альдоз, показанных на рис. 5.3, происходит лишь аномеризация до достижения равновесия между двумя пиранозными аномерами. Изменение оптического вращения, сопровождающее такую аномеризацию, соответствует скорости обратимой реакции первого порядка, и потому подобный процесс часто называют *простой мутаротацией* (ср. [3—5]).



Таблица 5.1

СОСТАВ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ АЛЬДОГЕКСОЗ  
И АЛЬДОПЕНТОЗ, ОПРЕДЕЛЕННЫЙ МЕТОДОМ  
ПМР-СПЕКТРОСКОПИИ [5—9]

Альдоза	Фураноза		Пираноза	
	$\alpha$ , %	$\beta$ , %	$\alpha$ , %	$\beta$ , %
D-Аллоза	5	7	18	70
D-Альтроза	20	13	27	40
D-Галактоза	Следы <sup>а</sup>		36	64
D-Глюкоза	—	—	36	64
D-Гулоза <sup>б</sup>	← 22 →			78
D-Идоза	16	16	31	37
D-Манноза	—	—	68	32
D-Талоза	20	11	40	29
D-Арабиноза	← 3 →		63	34
D-Ликсоза	—	—	72	28
D-Рибоза	6	18	20	56
D-Ксилоза	—	—	37	63

<sup>а</sup> См. [8, 9].

<sup>б</sup> Гомоморфная D-глицеро-D-гулогептоза содержит [5] фуранозные аномеры (2%),  $\alpha$ -пиранозу (10%) и  $\beta$ -пиранозу (88%).

Такие альдозы, как аллоза, альтроза, галактоза, гулоза, идоза, талоза, арабиноза и рибоза, в водных растворах при равновесии содержат заметные количества фуранозных аномеров (табл. 5.1), которые можно определить с помощью ПМР-спектроскопии в окиси дейтерия [5—9]. Равновесия между пиранозными и фуранозными формами этих альдоз показаны на рис. 5.4. Пиранозные формы этих альдоз имеют высокие относительные свободные энергии (табл. 3.9, разд. 3.2.4), и их свежеприготовленные водные растворы претерпевают так называемую *сложную мутаротацию* (ср. [3—5]). Она характеризуется быстрой мутаротацией в начальной стадии, связанной с изомеризацией пираноз в фуранозы, за которой следует медленная мутаротация, сопровождающая

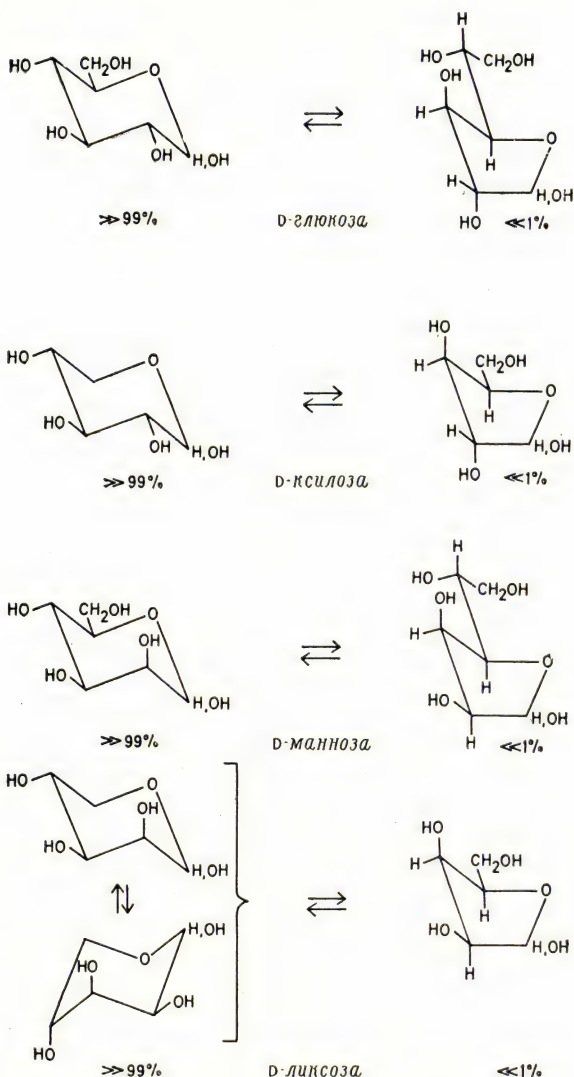


Рис. 5.3. Равновесия пираноза — фураноза для *D*-глюкозы, *D*-ксилозы, *D*-маннозы и *D*-ликтозы. Фуранозные кольца представлены в конформациях  $^3E$  или  $E_3$ , хотя, безусловно, возможны и другие конформации.

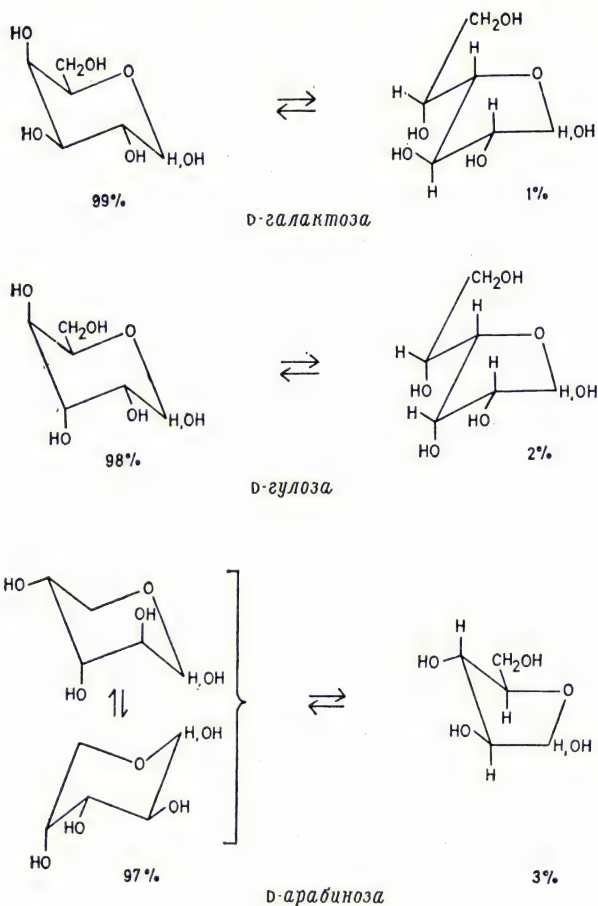


Рис. 5.4. Равновесия пираноза — фураноза для D-галактозы, D-глюкозы, D-арабинозы, D-аллозы, D-рибозы, D-талозы, D-идозы и D-альтрозы. Фуранозные кольца представлены в конформациях  $^3E$  или  $E_3$ , хотя, безусловно, возможны и другие конформации.

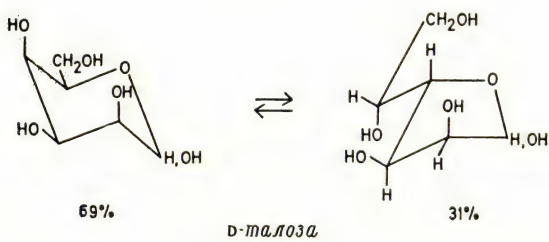
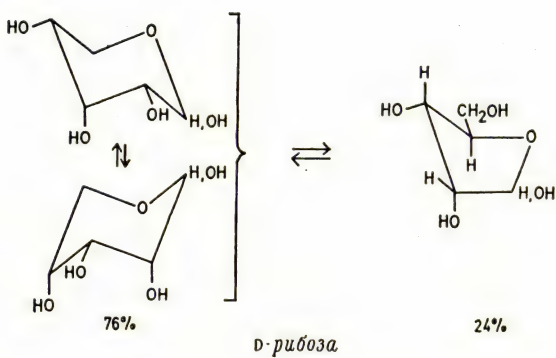
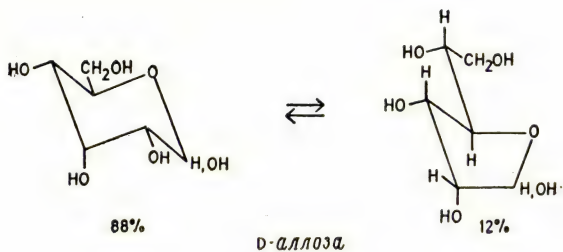


Рис. 5.4 (2).



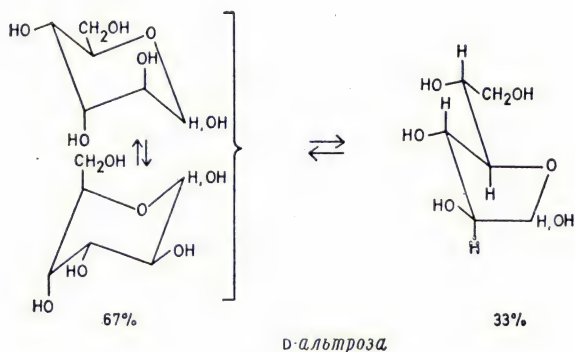
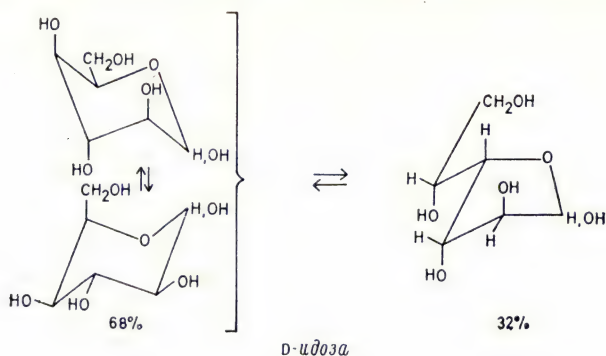


Рис. 5.4 (3).

аномеризацию пираноз. Быстрая и медленная мутаротации не обязательно происходят в одном направлении, и поэтому водные растворы некоторых альдоз, например рибозы, проявляющие сложную мутаротацию, показывают изменения в направлении мутаротации прежде, чем их оптическое вращение достигнет постоянной величины.

Хотя на первый взгляд фактором, определяющим состав водных растворов альдоз при равновесии, является относительная устойчивость пиранозных форм,

не следует отрицать, что какую-то роль играют и фуранозные формы. К сожалению, пока невозможно рассчитать относительные свободные энергии различных фураноз, изображенных на рис. 5.3 и 5.4. Однако возможна качественная оценка их относительной устойчивости, исходя из того, что *цис*-взаимодействия между соседними заместителями в фуранозном кольце оказывают дестабилизирующее влияние [5]. По числу и природе 1,2-*цис*-взаимодействий фуранозы можно разделить на четыре гомоморфные группы (см. рис. 2.24). *цис*-Взаимодействия между  $O_1$  и  $O_2$  разумно не принимать во внимание, поскольку они ослабляются при аномеризации. Тогда 1,2-*цис*-взаимодействия в гомоморфных фуранозах можно классифицировать так, как представлено в табл. 5.2.

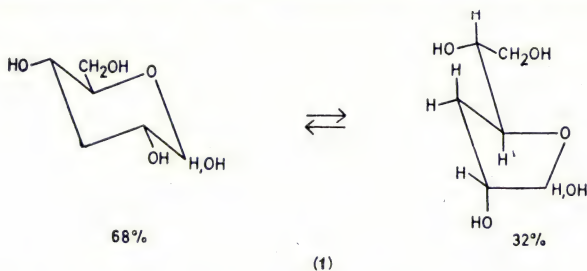
Таблица 5.2

ЧИСЛО И ХАРАКТЕР  
1,2-ЦИС-ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ  
В ЧЕТЫРЕХ ГРУППАХ  
ГОМОМОРФНЫХ ФУРАНОЗ

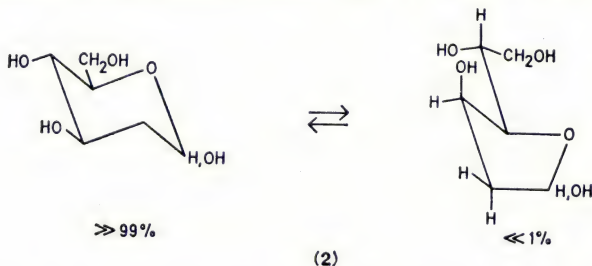
Альдоза	Число 1,2- <i>цис</i> -взаимодействий	Характер 1,2- <i>цис</i> -взаимодействий
Гулоза Манноза Ликсоза	} 2	$O_2/O_3$ ; $O_3/C_5$
Глюкоза Идоза Ксилоза	} 1	$O_3/C_5$
Аллоза Талоза Рибоза	} 1	$O_2/O_3$
Альтроза Галактоза Арабиноза	} 0 <sup>а</sup>	—

<sup>а</sup> Т. е. только *транс*-взаимодействия.

Исходя из наличия в водном растворе 3-дезоксид-рибогексозы (1) при равновесии до 32% фураноз-



ных аномеров [6], можно заключить, что *цис*-взаимодействие между  $O_3$  и  $C_5$  особенно неблагоприятно\*. *цис*-Взаимодействие между  $O_2$  и  $O_3$ , возможно, не столь неблагоприятно ввиду того [5], что методом ПМР-спектроскопии оказалось невозможным зафиксировать наличие фуранозных аномеров в растворе 2-деокси-D-арабиногексозы (2) в окиси дейтерия.



Поэтому из всех альдогексоз и альдопентоз с  $O_3/C_5$ -взаимодействием в фуранозных формах (т. е. гулозы, маннозы, ликсозы, глюкозы, идозы и ксилозы) только идоза содержит значительные количества, а гулоза — небольшие количества фуранозных аномеров. Правда, в случае идозы и гулозы относительно неустойчивы их пиранозные аномеры, и это, несомненно, также объясняет присутствие фуранозных

\* Сравните эту ситуацию с ситуацией в D-глюкозе, равновесный водный раствор которой не содержит сколько-нибудь значительных количеств фуранозных аномеров.

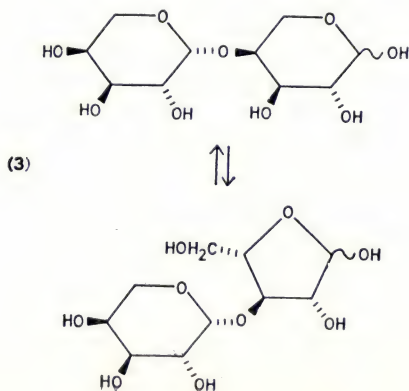
аномеров в их водных растворах при равновесии. Пиранозные аномеры аллозы, талозы и рибозы также не особенно устойчивы, и поэтому даже при наличии  $O_2/O_3$ -взаимодействия в их фуранозных формах не удивительно, что равновесные водные растворы этих сахаров содержат значительные количества фуранозных аномеров.

Можно ожидать, что при равновесии водные растворы альтрозы, галактозы и арабинозы будут содержать значительные количества фуранозных аномеров, поскольку в их фуранозных кольцах все соседние заместители находятся в *транс*-положениях. Действительно, равновесный водный раствор альтрозы содержит 33% фуранозных аномеров. Это, безусловно, вызвано сочетанием относительной устойчивости фуранозных аномеров с относительной неустойчивостью пиранозных аномеров, что приводит к наивысшему среди всех альдогексоз и альдопентоз содержанию фуранозных аномеров. В противоположность альтрозе пиранозные аномеры галактозы и арабинозы относительно устойчивы, и, следовательно, содержание фуранозных аномеров в их водных растворах при равновесии значительно снижается, хотя его можно определить с помощью ПМР-спектроскопии в окиси дейтерия.

Положение равновесия пираноза — фураноза может значительно зависеть от температуры и природы растворителя. В растворах арабинозы, галактозы или альтрозы в диметилсульфоксиде [9, 10], диметилформамиде [11] или пиридине [12, 13] при равновесии обнаружено значительное содержание фуранозных аномеров. Так, методом ПМР-спектроскопии в диметилсульфоксиде- $D_6$  установлено [9], что равновесный раствор арабинозы содержит 33% (по сравнению с 3% в воде), галактозы — 15% (по сравнению со следовыми количествами в воде) и альтрозы — 44% (по сравнению с 33% в воде) фуранозных аномеров. Это можно объяснить, если предположить (ср. [14]), что растворители (*S*) типа диметилсульфоксида, являющиеся сильными акцепторами протонов, вызывают поляризацию  $O-H$ -связи в виде  $(R-O \leftarrow H \leftarrow S)$ , что



увеличивает отрицательные заряды на атомах кислорода, участвующих в образовании водородных связей с молекулами растворителя. В результате увеличивается кулоновское отталкивание между неподеленными электронными парами тех кислородных атомов пиранозного кольца, которые находятся в *gosh*-положении друг к другу, что дестабилизирует пиранозные аномеры. Напротив, соответствующие фуранозные аномеры с преобладающей 1,2-*транс*-ориентацией атомов кислорода дестабилизируются незначительно. Хотя вода также является хорошим акцептором протонов, вполне возможно, что отталкивания между неподеленными парами атомов кислорода в этом случае не столь велики: ведь вода в противоположность диметилсульфоксиду может также предоставлять протоны кислородным атомам для образования водородных связей. Кроме того, степень дезориентации структуры воды при сольватации молекулы сахара минимальна именно в случае кресловидного пиранозного конформера [9, 10, 15]. Следовательно, вода стремится стабилизировать пиранозные аномеры таким способом, какой для диметилсульфоксида невозможен. То, что для данного сахара доля фуранозных аномеров в диметилформамиде больше, чем в воде, подтверждается также [11, 16] результатами метилирования в диметилформамиде. Так, при мети-



лировании 3-О-β-*L*-арабинопиранозил-*L*-арабинозы (3) иодистым метилом и окисью серебра в диметилформамиде продукты, полученные после гидролиза О-метилпроизводных, содержат значительное количество 2,5-ди-О-метил-*L*-арабинозы [16]. Следовательно, при равновесии в диметилформамиде восстанавливающие остатки арабинозы частично существуют в виде фуранозных аномеров\*. Показано также [12], что триметилсилилирование раствора галактозы в сухом пиридине, предварительно доведенного до состояния равновесия, приводит к значительным количествам фураноидных производных, что указывает\* на заметное содержание фуранозных аномеров в пиридиновом растворе галактозы\*\*.

Введение заместителей также может оказывать значительное влияние на соотношение пираноза — фураноза. Как видно из табл. 5.3, 2,3-диметилловые эфиры арабинозы, галактозы и альтрозы как в воде, так и в диметилсульфоксиде показывают [9] большую тенденцию к изомеризации в фуранозные аномеры по сравнению с незамещенными сахарами. Вряд ли можно сомневаться в том, что в диметилловых эфирах атомы кислорода оксиметильных групп с повышенной

---

\* Этот вывод справедлив только тогда, когда скорость смешивания реагентов и скорость образования продуктов очень велики в сравнении со скоростями изомеризации лактольных колец. В противном случае начинает действовать принцип Кёртина — Гаммета [17, 18] и в пределах его действия отношение продуктов будет определяться уровнями относительных свободных энергий переходных состояний, а не пиранозных и фуранозных аномеров. В действительности скорости метилирования и триметилсилилирования, по-видимому, превышают скорости изомеризации лактольного кольца, и, таким образом, в первом приближении можно считать, что отношение продуктов отражает отношение пираноза — фураноза в данном растворителе при равновесии.

\*\* Совсем недавно Энжиал и Дэвис (частное сообщение) методом ПМР-спектроскопии показали, что пиранозы с аксиально-экваториально-аксиальной последовательностью гидроксильных групп, а также фуранозы с тремя *цис*-гидроксильными группами в водных растворах образуют комплексы с ионами металлов, что оказывает значительное влияние на положение конфигурационного и конформационного равновесий.

Таблица 5.3

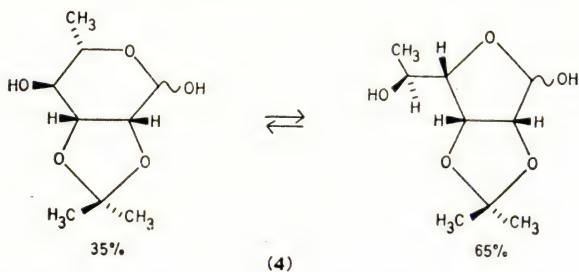
ОТНОШЕНИЯ ПИРАНОЗА — ФУРАНОЗА,  
ВЫРАЖЕННЫЕ В ПРОЦЕНТНОМ  
СОДЕРЖАНИИ ФУРАНОЗНЫХ ФОРМ  
D-АРАБИНОЗЫ, D-ГАЛАКТОЗЫ, D-АЛЬТРОЗЫ  
И ИХ 2,3-ДИ-О-МЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
В ОКСИДЕ ДЕЙТЕРИЯ  
И В ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДЕ-D<sub>6</sub> [9]

Альдоза	Окись дейтерия	Диметил- сульфоксид-D <sub>6</sub>
D-Арабиноза	3	33
2,3-Ди-О-метил-D-араби- ноза	17	65
D-Галактоза	Следы	Около 15
2,3-Ди-О-метил-D-га- лактоза	10	38
D-Альтроза	33	44
2,3-Ди-О-метил-D-аль- троза	45	Около 80

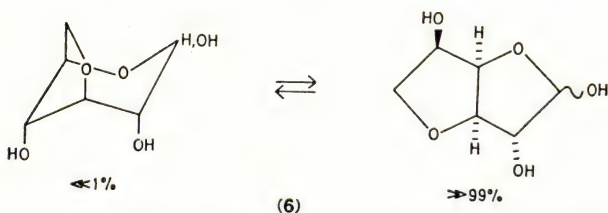
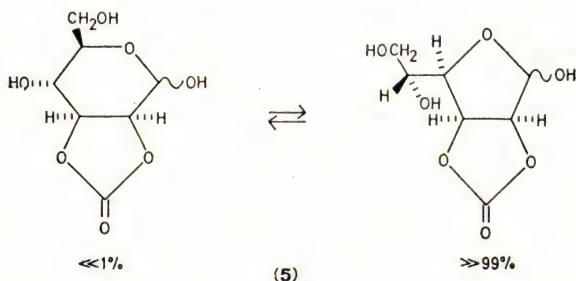
электронной плотностью будут испытывать большее отталкивание (ср. [14]), чем атомы кислорода гидроксильных групп в незамещенных сахарах. Такое отталкивание, естественно, увеличивает величину 1,2-гош-взаимодействий в пиранозном кольце и, следовательно, дестабилизирует пиранозные аномеры 2,3-диметилловых эфиров относительно пиранозных аномеров незамещенных сахаров. Этот аргумент является одним из возможных объяснений различия в составе 2,3-диметилловых эфиров и незамещенных сахаров в диметилсульфоксиде. В воде тенденция к образованию фуранозных аномеров не столь велика, что требует иных объяснений с учетом способности воды к предпочтительной стабилизации пиранозных конформеров [9, 10, 15].

Фуранозные аномеры часто стабилизированы в тех случаях, когда с альдозами сконденсированы другие кольца [19—23]. Так, например, показано [20, 23], что

6-дезоксид-2,3-О-изопропилиден-Д-манноза (4) при



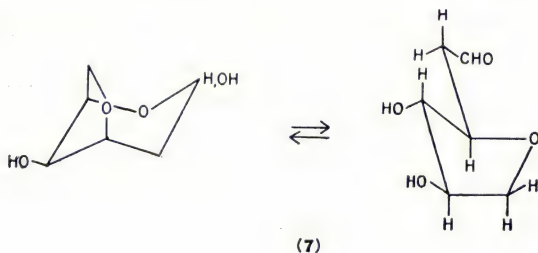
равновесии в водном растворе содержит 65% фуранозных аномеров. В случае 2,3-карбоната Д-маннозы (5) [10, 20] и 3,6-ангидро-Д-глюкозы (6) [5] равнове-



сие почти нацело смещено в сторону фуранозных аномеров. Эти наблюдения показывают, что в *цис*-конденсированных формах кольцевых систем диоксибициклооктана система [3, 3, 0] более устойчива (ср. [24]), чем системы [4, 3, 0] (см. 4 или 5) и [3, 2, 1] (см. 6). Тем не менее *цис*-конденсированные



[3, 3, 0]-системы возможны не всегда. Так, 3,6-ангидро-2-дезоксид-галактоза (7) в водном растворе при



равновесии в какой-то степени существует в альдегидной форме\*, поскольку в этом случае *транс*-конденсированная кольцевая система [3, 3, 0] для потенциальных фуранозных аномеров стерически невозможна.

### 5.3. ИЗОМЕРИЗАЦИЯ ГЛИКОЗИДНОГО КОЛЬЦА

Альдозы и кетозы реагируют со спиртами в присутствии кислого катализатора, образуя гликозиды (разд. 2.10). Хотя вначале альдогексозы и альдопентозы при кинетическом контроле образуют преимущественно фуранозиды, в условиях равновесия преобладают термодинамически более устойчивые пиранозиды. При термодинамическом контроле соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -пиранозидов определяется их относительными свободными энергиями.

\* Этот ангидросахар дает положительную реакцию с реактивом Шиффа, т. е. вызывает розовое окрашивание водного раствора гидрохлорида розанилина, насыщенного двуокисью серы, и, таким образом, проявляет свойства альдегида. Однако это не обязательно означает наличие высоких концентраций альдегидной формы, поскольку может действовать принцип Кёртина — Гаммета. Например, 3,6-ангидро-D-глюкоза дает положительную реакцию с реактивом Шиффа [26], но в ПМР-спектре обнаруживает лишь сигналы фуранозных аномеров [5], указывая на очень низкую концентрацию *аль*-формы, не фиксируемую ПМР-спектроскопией.

Таблица 5.4

СРАВНЕНИЕ АНОМЕРНЫХ ЭФФЕКТОВ  
ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ В ВОДЕ ( $O:OH$ )  
И МЕТОКСИГРУППЫ В МЕТИЛОВОМ СПИРТЕ  
( $O:CH_3$ )

Пираноза или пиранозид	Содержание $\alpha$ -аномера, %	( $O:OH$ ), ккал/моль	( $O:OCH_3$ ), ккал/моль
D-Глюкопираноза	36 <sup>a</sup>	0,55	—
Метил-D-глюкопирано- зид	67 <sup>b</sup>	—	1,31
D-Ксилопираноза	37 <sup>a</sup>	0,55	—
Метил-D-ксилопиранозид	69 <sup>b</sup>	—	1,37
D-Маннопираноза	68 <sup>a</sup>	1,00	—
Метил-D-маннопирано- зид	94 <sup>b</sup>	—	2,15

<sup>a</sup> См. табл. 3.9, разд. 3.2.4.

<sup>b</sup> Данные из работ [27] и [28], выражающие процентное содержание пиранозидов, а не всех гликозидов.

В табл. 5.4 приведены данные [27, 28] по равно-весному процентному содержанию метил- $\alpha$ -пиранозидов (при следовых количествах фуранозидов), образующихся в подкисленном метанольном растворе в случае некоторых альдогексоз и альдопентоз. Наряду с этим указано равновесное процентное содержание соответствующих  $\alpha$ -пираноз в водном растворе. При сравнении величин, приведенных в табл. 5.4, становится очевидным, что равновесие в случае пиранозидов сдвинуто в сторону  $\alpha$ -аномеров. Из выводов в разд. 3.2.2 следует, что это явление вызвано в основном аномерным эффектом метоксигруппы, который превышает аномерный эффект гидроксильной группы в водном растворе. Для расчета приблизительных значений\* величины взаимодействия ( $O:OCH_3$ ) были

\* Эти значения лишь приблизительны, так как энергии взаимодействия ( $O_a:H_a$ ) и ( $O_1:O_2$ ) определялись в водном растворе и, строго говоря, не могут быть использованы в случае метанольных растворов.

использованы величины взаимодействий ( $O_a:H_a$ ) и ( $O_1:O_2$ ), равные 0,45 и 0,35 ккал/моль соответственно. Эти результаты также приведены в табл. 5.4. Относительно большой аномерный эффект в метил- $\beta$ -маннопиранозидах, без сомнения, можно объяснить так же, как и аномерный эффект в  $\beta$ -маннопиранозах (разд. 3.2.2). Для определения аномерного эффекта метоксильной группы в метиловом спирте можно пользоваться следующими правилами:

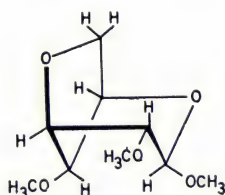


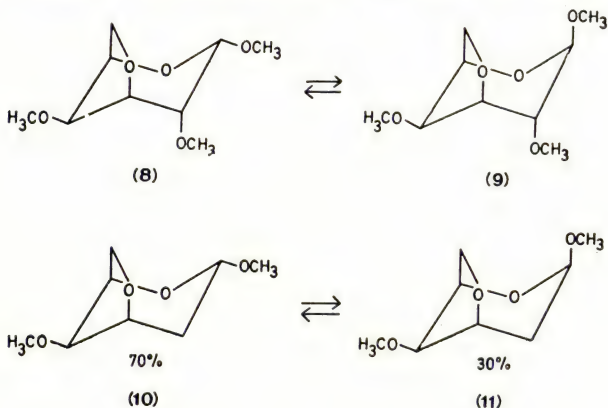
Рис. 5.5. Конформация  $B_{1,4}$  пираноидного кольца метил-3,6-ангидро-2,4-ди-О-метил- $\beta$ -D-галактопиранозида (9).

1. Если аномерная метоксильная и гидроксильная (или метоксильная) группы при  $C_2$  экваториальны, конформер дестабилизирован на 1,4 ккал/моль.

2. Если аномерная метоксильная группа экваториальна, а гидроксильная (или метоксильная) группа при  $C_2$  аксиальна, конформер дестабилизирован на 2,2 ккал/моль.

Важно то, что в растворах в эфире или хлороформе в присутствии следов кислоты метил-3,6-ангидро-2,4-ди-О-метил- $\alpha$ -D-галактопиранозид (8) почти нацело претерпевает аномеризацию [29] в  $\beta$ -аномер (9). Хотя предположение [30] о том, что  $\beta$ -аномер (9) принимает конформацию  $B_{1,4}$  (рис. 5.5), по-видимому, не лишено некоторых оснований [31, 32], конформация ванны все же вряд ли возможна (ср. [33]), поскольку по стерическим причинам она должна быть примерно на 6 ккал/моль менее устойчивой, чем соответствующий кресловидный конформер (9), даже если не считать сильного дестабилизирующего

аномерного эффекта. Конформер  $^1C_4$   $\alpha$ -аномера (8) также дестабилизирован значительным аномерным эффектом (2,2 ккал/моль)\*. Однако он может быть ослаблен аномеризацией в  $\beta$ -аномер (9), который, возможно, существует в виде  $^1C_4$ -конформера, слегка искаженного 3,6-ангидроциклом. Такое искажение, вероятно, снижает стерическое взаимодействие между аксиальной метоксигруппой и ангидромостиком.



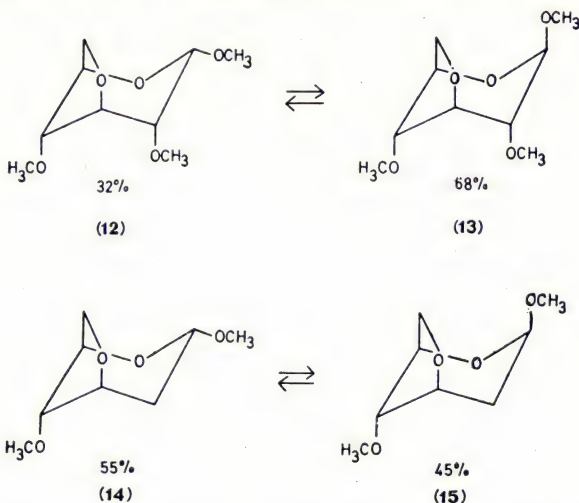
Заслуживает внимания, что в противоположность метил-3,6-ангидро-2,4-ди-О-метил- $\beta$ -галактопиранозиду  $\alpha$ -аномер (10) его 2-дезоксипроизводного преобладает над  $\beta$ -аномером (11) при равновесии в подкисленном эфирном растворе. По-видимому, это объясняется тем, что отсутствие аксиальной метоксигруппы при  $C_2$  уменьшает аномерный эффект\*\*, и  $\alpha$ -аномер (10), таким образом, дестабилизирован в меньшей степени. Эту точку зрения подтверждают следующие наблюдения. Согласно данным по удельному вращению [25], в подкисленном эфирном растворе метил-3,6-ангидро-2,4-ди-О-метил- $\beta$ -глюкопиранозид при равновесии содержится [26] 32%  $\alpha$ -аномера (12) и 68%

\* Включая  $\Delta 2$ -эффект. — Прим. перев.

\*\* За счет исчезновения  $\Delta 2$ -эффекта. — Прим. перев.



$\beta$ -аномера (13). В случае соответствующего 2-дезоксипроизводного равновесная смесь содержит 55%  $\alpha$ -аномера (14) и 45%  $\beta$ -аномера (15) [26]. Если пред-



положить, что в соединениях (13) и (15) стерические взаимодействия, связанные с ангидромостиком, одинаковы, то аномерный эффект метоксигруппы в соединении (14) должен быть меньше, чем в соединении (12), что приводит к увеличению содержания аномера (14) при равновесии. Иными словами, отсутствие аксиальной метоксигруппы при C<sub>2</sub> уменьшает аномерный эффект\*.

В табл. 5.5 представлены результаты [27, 28] определения состава нескольких равновесных смесей метилгликозидов в 1%-ном растворе хлористого водорода в метиловом спирте. При их сравнении с соответствующими данными по альдопиранозам в водных растворах становится очевидным, что больший аномерный эффект, связанный с метоксигруппой, вызывает увеличение содержания аномера с аксиальной

\* Аналогичное различие в поведении гексоз и 2-дезоксигексоз в воде отмечалось в разд. 3.2.2.

Таблица 5.5

СОСТАВ МЕТИЛГЛИКОЗИДОВ ПРИ РАВНОВЕСИИ  
[27, 28]<sup>a</sup>

Альдоза	Фуранозид		Пиранозид	
	α, %	β, %	α, %	β, %
D-Галактоза	6,2	16,3	57,8	19,7
D-Глюкоза	0,6	0,9	65,8	32,7
D-Манноза	0,7	0,0	93,9	5,4
D-Арабиноза	21,5	6,8	24,5	47,2
2-О-Метил-D-арабиноза	66,7		33,3	
3-О-Метил-D-арабиноза	50,7		49,3	
2,3-Ди-О-метил-D-арабиноза	75,4		24,6	
D-Ликсоза	1,4	0,0	88,3	10,3
D-Рибоза	5,2	17,4	11,6	65,8
D-Ксилоза	1,9	3,2	65,1	29,8
2-О-Метил-D-ксилоза	12,8		87,2	
3-О-Метил-D-ксилоза	9,0		91,0	
2,3-Ди-О-метил-D-ксилоза	16,4		83,6	

<sup>a</sup> Для альдоз при концентрации 2% в 1%-ном растворе хлористого водорода в метиловом спирте после установления равновесия.

метоксигруппой в наиболее устойчивом конформере метилпиранозида. Например, как уже указывалось в этом разделе, для метилпиранозидов с *галакто*-, *манно*-, *ликсо*- и *ксило*-конфигурациями, существующих в виде  $^4C_1(D)$ -конформеров, возрастает содержание  $\alpha$ -аномеров, а для метиларабинопиранозида, существующего как  $^1C_4(D)$ -конформер, увеличивается содержание  $\beta$ -аномера. Поскольку оба аномера рибопиранозы в водном растворе конформационно мобильны, изменения в аномерном составе при их превращении в соответствующие метилпиранозиды в метанольном растворе не столь очевидны.

Очень знаменателен тот факт, что, хотя водные растворы галактозы и арабинозы при равновесии со-

держат лишь небольшие количества фуранозных аномеров (разд. 5.2), эти две альдозы образуют значительные количества метилфуранозидов, т. е. проявляют *изомеризацию гликозидного кольца*. Склонность к образованию метилфуранозидов очень напоминает бóльшую тенденцию 2,3-диметилвых эфиров к изомеризации в фуранозные аномеры по сравнению с незамещенными сахарами. В данном случае метилпиранозиды, несомненно, дестабилизированы по сравнению с изомерными им метилфуранозидами вследствие возрастания величин 1,2-*гош*-взаимодействий между аномерными метоксигруппами пираноидных колец. Дестабилизация пираноидных колец сильными 1,2-*гош*-взаимодействиями между метоксигруппами ответственна также за большие количества метилфуранозидов, образуемых моно- и дизамещенными метиловыми эфирами арабинозы и ксилозы (табл. 5.5). Существенно и то, что процентное содержание метилфуранозидов значительно выше в случае арабинозы, чем ксилозы. Действительно, из данных табл. 5.2 следует, что в фураноидных производных с *арабино*-конфигурацией все соседние заместители ориентированы в *транс*-положениях, в то время как фураноидные производные с *ксило*-конфигурацией дестабилизированы *цис*-взаимодействием  $O_3/C_5$ . Наконец, следует отметить, что среди метилфуранозидов наиболее устойчивым аномером является, как и следовало ожидать, аномер с *транс*-расположением заместителей при  $C_1$  и  $C_2$ , т. е.  $\alpha$ -аномер в случае *арабино*- и *липсо*-конфигураций и  $\beta$ -аномер в случае *рибо*- и *ксило*-конфигураций.

Фуранозиды могут также стабилизироваться *цис*-конденсацией двух пятичленных циклов в систему [3, 3, 0]. Так, одним из главных продуктов взаимодействия метил- $\beta$ -рибопиранозидов с ацетоном в присутствии кислого катализатора является смесь метил-2,3-О-изопропилиден- $\beta$ -рибофуранозидов, как показано на рис. 5.6. Реакция, по-видимому, происходит через образование метил-2,3-О-изопропилиден- $\beta$ -рибопиранозидов, так как они образуются в небольших количествах при данном ацеталировании. Более

яркий пример изомеризации пиранозидов в фуранозиды с *цис*-конденсированными [3, 3, 0]-системами показан на рис. 5.7. Оба аномера метил-3,6-ангидро- $\beta$ -глюкопиранозиды изомеризуются в эфирном растворе при наличии следов кислоты в соответствующие фура-

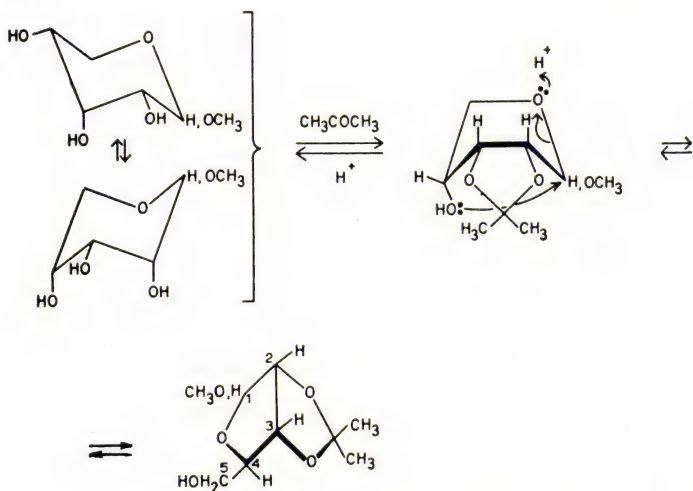


Рис. 5.6. Образование метил-2,3-О-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозидов при кислотно-катализируемом ацетонировании метил- $\beta$ -D-рибопиранозидов. Хотя пиранондное кольцо промежуточного соединения представлено в конформации ванны, эта конформация неустойчива.

позиды [26] с сохранением аномерной конфигурации\*. Если же образование *цис*-конденсированных [3, 3, 0]-систем по каким-либо причинам невозможно, часто более устойчивыми, чем метилпиранозиды, оказываются диметилацетали. Так, 3,6-ангидро- $\beta$ -галактоза

\* Сохранение конфигурации в ходе изомеризации гликозидного кольца, возможно, обусловлено кинетическим контролем, а при равновесии существуют оба аномера, что просто не было достигнуто в экспериментах, описанных в работе [26].



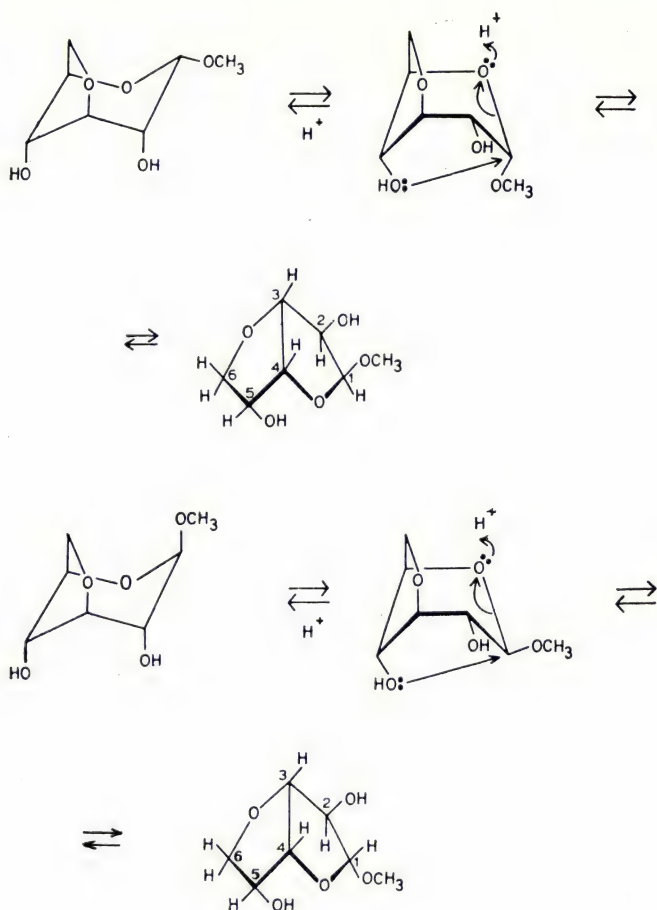
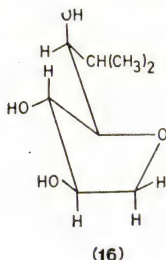


Рис. 5.7. Кисотно-катализируемая изомеризация  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров метил-3,6-ангидро-D-глюкопиранозида в соответствующие  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры фуранозидов. Хотя пираноидные кольца промежуточных соединений представлены в виде конформаций ванны, эти конформации неустойчивы,

при кипячении с хлористым водородом в метиловом спирте образует [29] диметилацеталь (16).



## 5.4. ОБРАЗОВАНИЕ ЛАКТОННОГО КОЛЬЦА

В водном растворе  $\gamma$ -оксимасляная (17) и  $\delta$ -окси-валериановая (19) кислоты существуют в равновесии с соответствующими лактонами, а именно  $\gamma$ -бутиро- (18) и  $\delta$ -валеролактонами (20) (ср. [31]). Как показано на рис. 5.8, положение равновесия кислота  $\rightleftharpoons$  лактон + вода при 25°C сдвинуто в сторону  $\gamma$ -лактона значительно больше, чем в сторону  $\delta$ -лактона. Хорошо установленным фактом является более легкое включение  $sp^2$ -гибридизованного атома углерода в пятичленное, а не в шестичленное кольцо [35]. В  $\gamma$ -бутиролактоне\* (18) карбонильная группа находится в приблизительно заторможенном положении между соседними С—Н-связями и неподеленными орбиталями кольцевого атома кислорода, в то время как в кресловидном конформере  $\delta$ -валеролактона (20) она заслонена соседней С—Н-связью и одной из соседних неподеленных орбиталей. Таким образом,  $\delta$ -лактоны должны быть дестабилизированы в отличие от  $\gamma$ -лактонов как стерическими, так и электронными взаимодействиями. Поэтому не удивительно, что лактонизация легче протекает с  $\gamma$ -оксимасляной кислотой (17),

\* Хотя на рис. 5.8  $\gamma$ -бутиролактон (18) показан в одной из конформаций конверта, в жидком состоянии он, безусловно, подвержен псевдовращению.

чем с  $\delta$ -оксивалериановой кислотой (19). Разность примерно в 2 ккал/моль между  $\Delta G^\circ_{\text{кислота} \rightarrow \gamma\text{-лактон}}$  и  $\Delta G^\circ_{\text{кислота} \rightarrow \delta\text{-лактон}}$  можно рассматривать как оценку относительных устойчивостей  $\gamma$ -бутиро- (18) и  $\delta$ -валеро-лактонов (20).

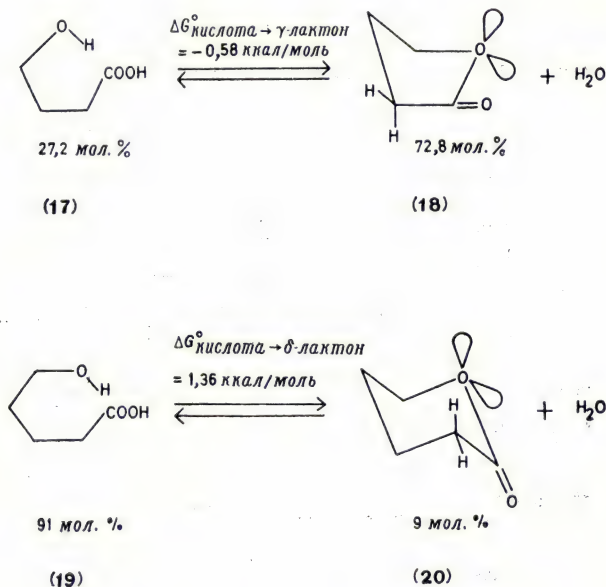
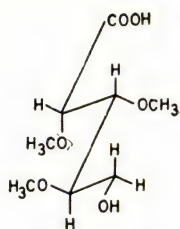


Рис. 5.8. Лактонизация  $\gamma$ -оксимасляной (17) и  $\delta$ -оксивалериановой (19) кислот при 25 °C.

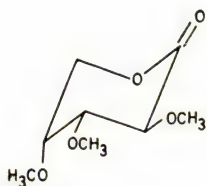
Не удивительно поэтому, что обычно альдоновые кислоты образуют  $\gamma$ -лактоны легче, чем  $\delta$ -лактоны. Однако на положение равновесия при лактонизации альдоновых кислот влияют также различия в характере несвязанных взаимодействий в ациклических кислотах и их лактонах. Это положение иллюстрируется рис. 5.9. На этом рисунке изображены некоторые частично метилированные альдоновые кислоты, для которых определены степени  $\delta$ -лактонизации при 18 °C



97,4 мол. %

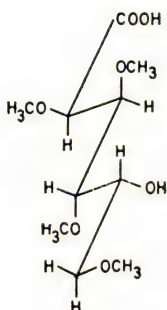


D-арабино



2,6 мол. %

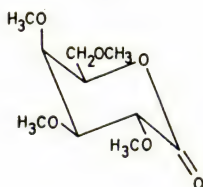
+ H<sub>2</sub>O



89,1 мол. %

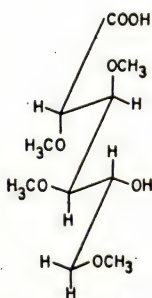


D-галакто



10,9 мол. %

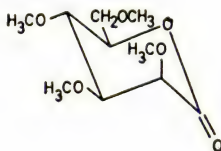
+ H<sub>2</sub>O



68,1 мол. %



D-манно



31,9 мол. %

+ H<sub>2</sub>O



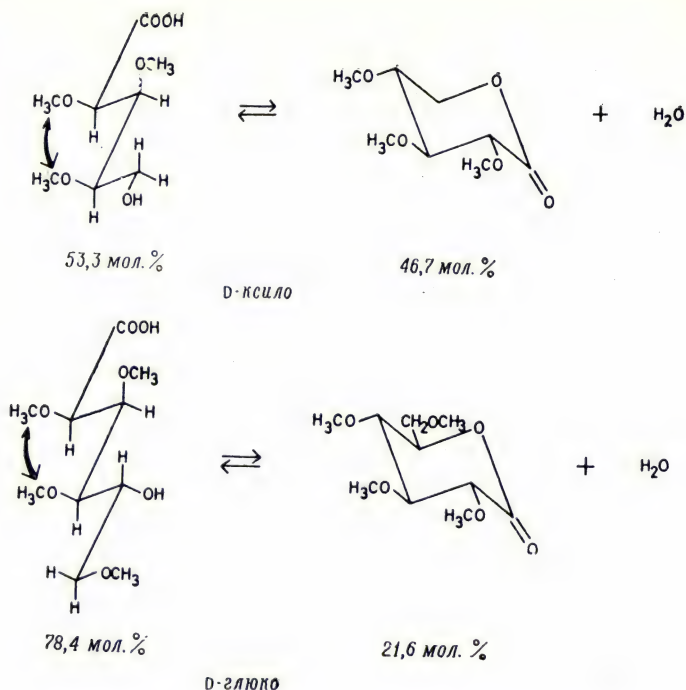
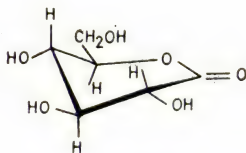


Рис. 5.9. Степени  $\delta$ -лактонизации частично метилированных альдоновых кислот с D-арабино-, D-галакто-, D-манно-, D-ксило- и D-глюко-конфигурациями при 18°C.

[36] \*. О-Метильные производные альдоновых кислот с *арабино-*, *галакто-* и *манно-*конфигурацией в виде планарных зигзагообразных конформеров не имеют *син-*аксиальных взаимодействий и поэтому должны быть относительно устойчивыми \*\*. Как следует из схемы на рис. 5.9, фактически при равновесии эти ациклические альдоновые кислоты значительно преобладают над их  $\delta$ -лактонами. Среди этих трех  $\delta$ -лактонов сравнительно высокое содержание 2,3,4,6-тетра-О-метил-*D*-маннонолактона, возможно, объясняется наличием в его молекуле аксиальной метоксигруппы при  $C_2$ , что ликвидирует заслонение связи  $C_2-O$  карбонильной группой, наблюдаемое в двух других лактонах (ср. [39], а также относительно низкое содержание эпимерного по  $C_2$  2,3,4,6-тетра-О-метил-*D*-глюконолактона в равновесии с соответствующей оксикислотой). В планарных зигзагообразных конформерах О-метильных производных ациклических альдоновых кислот с *ксило-* и *глюко-*конфигурацией имеется только одно *син-*аксиальное взаимодействие, в то время как в кресловидных конформерах их  $\delta$ -лактонов все заместители

\* Хотя  $\delta$ -лактоны на рис. 5.9 изображены в виде кресловидных конформеров, их истинные конформеры, возможно, несколько искажены, чтобы уменьшить заслонение карбонильной группы экваториальной связью при  $C_2$ . Действительно, методом рентгеноструктурного анализа недавно было показано [37], что конформацией 1,5-*D*-глюконолактона в твердом состоянии является искаженное кресло (I), а не полукресло, как утверждают авторы указанной работы.



\*\* Относительная неустойчивость 2,3,4-три-О-метил-*L*-арабинолактона хорошо иллюстрируется его легким превращением в атмосфере хлористого водорода в циклический полиэфир с предпочтительным образованием макроциклов, включающих десять остатков 2,3,4-три-О-метил-*L*-арабиновой кислоты, этерифицированных по типу «голова к хвосту» [38].

экваториальны. Можно, следовательно, предсказать, что такие  $\delta$ -лактоны будут довольно устойчивыми. И это действительно так (рис. 5.9), особенно в случае 2,3,4-три-О-метил-D-ксилонолактона.

Определялись [36] также степени  $\gamma$ -лактонизации частично метилированных альдоновых кислот при 18°C. Схема, приведенная на рис. 5.10, показывает, что в случае  $\gamma$ -лактонов\* степень лактонизации больше, чем в случае соответствующих  $\delta$ -лактонов. Если допустить, что изменения свободной энергии при образовании  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактонов из 4- и 5-оксиальдоновых кислот с идентичными конфигурациями одинаковы\*\*, то разности свободных энергий лактонизации, т. е.  $\Delta(\Delta G^\circ)_{\gamma \rightarrow \delta}$ , будут характеризовать относительные устойчивости  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактонов. Из данных табл. 5.6

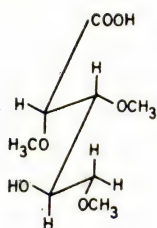
Таблица 5.6

РАЗНОСТИ СВОБОДНЫХ ЭНЕРГИЙ ЛАКТОНИЗАЦИИ  $\Delta(\Delta G^\circ)_{\gamma-\delta}$  (ККАЛ/МОЛЬ) НЕКОТОРЫХ  $\gamma$ - И  $\delta$ -ЛАКТОНОВ

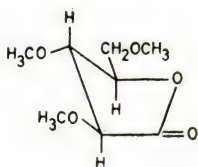
Лактон	$\Delta G^\circ_{\text{кислота} \rightarrow \gamma\text{-лактон}}$	$\Delta G^\circ_{\text{кислота} \rightarrow \delta\text{-лактон}}$	$\Delta(\Delta G^\circ)$
Три-О-метиларабиноно	0,02	3,41	3,39
Тетра-О-метилгалактоно	-0,55	1,23	1,78
Тетра-О-метилманноно	-1,21	0,44	1,65
Тетра-О-метилглюконо	0,65	0,74	0,09
Три-О-метилксилоно	0,27	0,08	-0,19

\* Для изображения  $\gamma$ -лактонов на рис. 5.10 выбраны конформации, хотя известно, что в водных растворах они, скорее всего, претерпевают псевдовращение. Тем не менее имеются прецеденты существования  $\gamma$ -лактонов в конформациях в твердом состоянии. Так, рентгеноструктурный анализ 1,4-D-галактонолактона показал [40], что это соединение существует в виде  $E_3$ -конформации.

\*\* Это допущение оправдывается в случае образования лактонов из замещенных *цис*-3-оксициклогексанкарбоновых кислот [41].



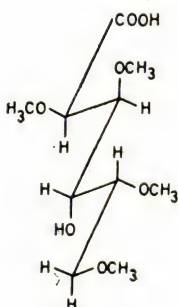
51 мол. %



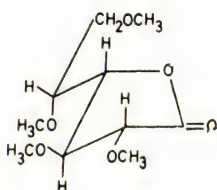
49 мол. %

+ H<sub>2</sub>O

D-арабино



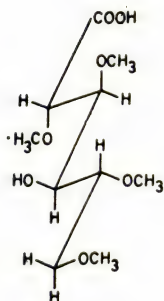
27,7 мол. %



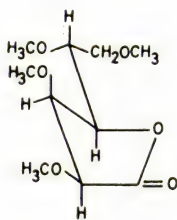
72,3 мол. %

+ H<sub>2</sub>O

D-галакто



10,9 мол. %



89,1 мол. %

+ H<sub>2</sub>O

D-манно



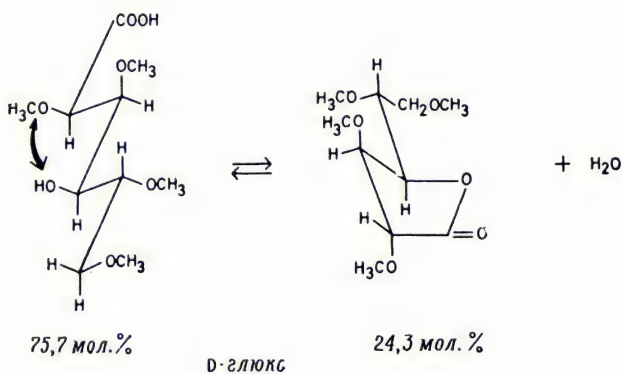
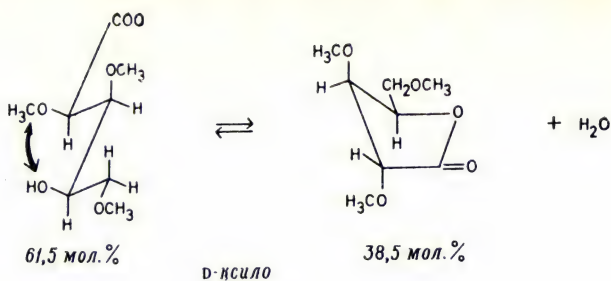


Рис. 5.10. Степени  $\gamma$ -лактонизации частично метилированных альдоновых кислот с D-арабино-, D-галакто-, D-манно-, D-ксило- и D-глюко-конфигурациями при 18 °C.

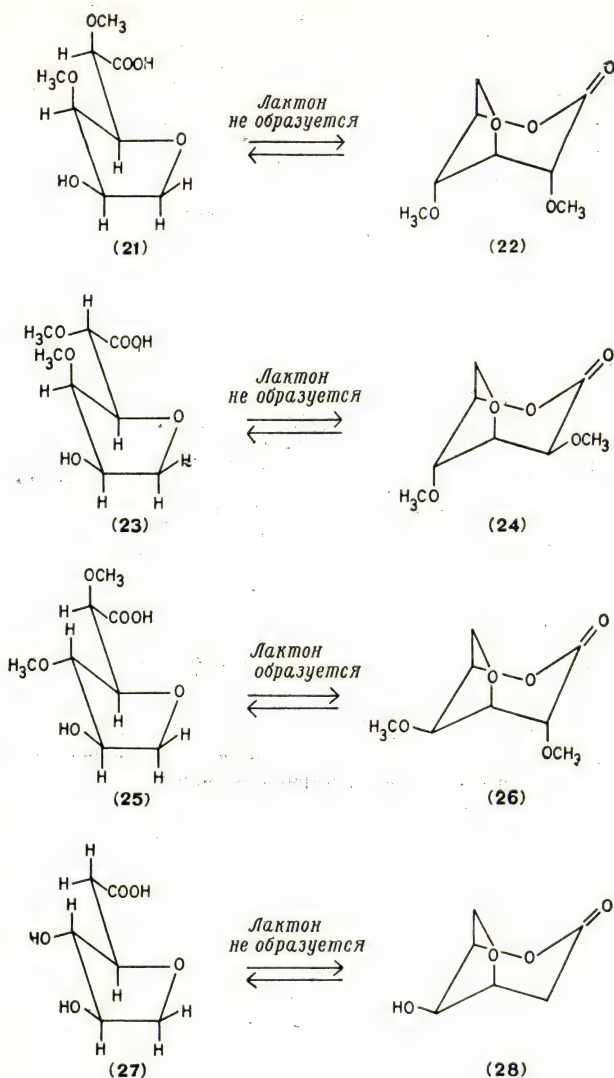


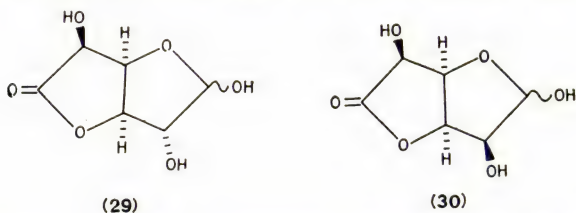
Рис. 5.11. Попытки  $\delta$ -лактонизации некоторых 3,6-ангидро-2,4-ди-О-метил-D-гексоновых кислот и 2-дезоксипроизводного.

следует, что, за исключением лактонов с *ксило*-конфигурацией,  $\gamma$ -лактоны более устойчивы, чем конфигурационно родственные им  $\delta$ -лактоны.

Существенно, что попытки лактонизации 3,6-ангидро-2,4-ди-О-метил-*D*-гексоновых кислот с *глюко*- (21) [25], *манно*- (23) [26] и *галакто*-конфигурациями (25) [29], показанных на рис. 5.11, оказались не столь успешными. Некоторой лактонизации удалось достичь [29] лишь в случае 3,6-ангидро-2,4-ди-О-метил-*D*-галактоновой кислоты (25), которая, однако, проходила в жестких условиях, при нагревании этой кислоты выше ее температуры плавления с последующей отгонкой. В производных лактонов с *D*-*глюко*- (21) и *D*-*манно*-конфигурациями (23) следует ожидать неблагоприятных взаимодействий: *син*-аксиального взаимодействия между метоксигруппами при  $C_2$  и  $C_4$  в *D*-глюконолактоне (22) и неблагоприятных стерического и электронного взаимодействий между связью  $C_2-O$  и карбонильной группой плюс наличие аксиальной метоксигруппы при  $C_4$  в *D*-маннолактоне (24). Наконец, следует отметить, что, хотя 3,6-ангидро-2,4-ди-О-метил-*D*-галактоновая кислота (25) образует лактон (26), 3,6-ангидро-2-дезоксид-*D*-галактоновая кислота (27) не лактонизуется в 2-дезоксилактон (28). На первый взгляд это кажется несколько удивительным. Разумно предположить, что аксиальная метоксигруппа при  $C_2$  в *D*-галактолактоне (26) оказывает стабилизирующий эффект, возможно, вследствие электронных взаимодействий притяжения с участием карбонильной группы. Однако это предположение основано на минимуме экспериментальных данных, и 3,6-ангидро-2-дезоксид-*D*-галактоновая кислота (27) может просто подвергаться деградации, препятствующей лактонизации.

Заслуживает внимания способность некоторых уроновых кислот существовать в водных растворах в равновесии с их  $\gamma$ -лактонами, причем в последних осуществляется *цис*-сочленение двух пятичленных циклов в особенно устойчивую [3, 3, 0]-систему (см. разд. 5.2 и 5.3), возможную только в случае уроновых кислот с *глюко*-, *гуло*-, *манно*- и *идо*-конфигурациями.

Так, D-глюкуроновая и D-маннурановая кислоты обычно получают [42, 43] в виде их соответствующих 6 → 3 лактонов (29 и 30)\*. В водном растворе



равновесие между D-глюкопиранозилурановой кислотой (31) и D-глюкофуранозо-6 → 3-лактоном (32) (рис. 5.12) сильно зависит от температуры [45], при-

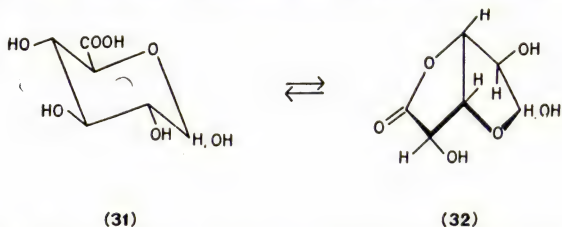


Рис. 5.12. Равновесие между D-глюкопиранозилурановой кислотой (31) и D-глюкофуранозилурано-6 → 3-лактоном (32).

чем повышение температуры сопровождается увеличением содержания лактона, возможно, вследствие благоприятного энтропийного фактора для подвижных *цис*-конденсированных пятичленных циклов\*\*.

## 5.5. ОБРАЗОВАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЦЕТАЛЕЙ

### 5.5.1. ВВЕДЕНИЕ

Циклические и ациклические производные углеводов гладко реагируют с альдегидами и кетонами в

\* Интересно, что D-глюко- и D-манносахарная кислоты кристаллизуются в виде 1 → 4—6 → 3-дилактонов [44].

\*\* Иными словами, в данном случае лактонизация сопровождается увеличением энтропии. — *Прим. перев.*



присутствии кислых катализаторов, образуя циклические ацетали. Продолжительная реакция в конце концов заканчивается установлением равновесия, состав которого определяется относительными свободными

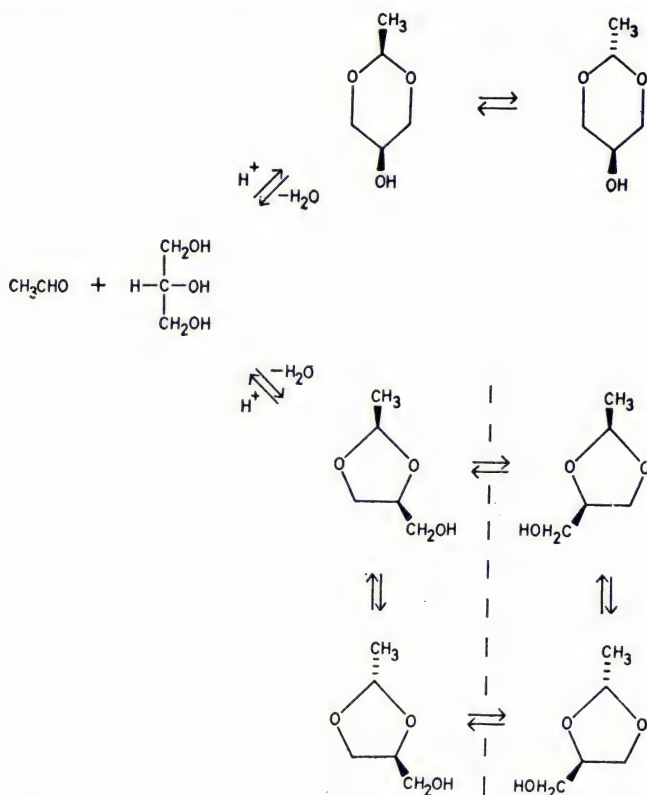


Рис. 5.13. Изомеризация ацетального кольца при кислотно-катализируемой конденсации глицерина с ацетальдегидом.

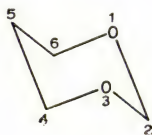
энергиями различных циклических ацеталей. Со стереохимической точки зрения это равновесие часто оказывается сложным. Например, установление равновесия между циклическими ацеталами с различными размерами цикла следует рассматривать как *изомеризацию*.

зацию ацетального кольца, которая часто сопровождается конфигурационной и (или) конформационной изомеризацией. Такая ситуация иллюстрируется на рис. 5.13 равновесием, возникающим в результате конденсации глицерина с ацетальдегидом в присутствии кислоты. Конденсация двух первичных гидроксильных групп глицерина с ацетальдегидом приводит к образованию двух диастереомерных циклических ацеталей с 1,3-диоксановыми кольцевыми системами. С другой стороны, поскольку первичные гидроксильные группы глицерина энантиотопны, при конденсации ацетальдегида с вицинальными гидроксильными группами глицерина образуются четыре стереоизомерных циклических ацеталей с 1,3-диоксолановыми кольцевыми системами.

Первая часть этого раздела представляет краткий обзор конфигурационных и конформационных свойств некоторых моноциклических ацеталей. Далее будет рассмотрена изомеризация ацетального кольца, один из типов которой изображен на рис. 5.13. В последней части раздела будут обсуждены стереохимические свойства некоторых бициклических и трициклических ацеталей, образуемых углеводными производными.

### 5.5.2. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ АЦЕТАЛИ С 1,3-ДИОКСАНОВЫМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ

Имеется ряд доказательств [46—58] существования 1,3-диоксана (33) и его производных в виде кресло-



(33)

видных конформеров. Однако кресловидный конформер 1,3-диоксана изогнут в районе  $O_1-C_2-O_3$  и уплощен в районе  $C_4-C_5-C_6$  главным образом из-за уко-

рочения С—О-связей примерно на 10% по сравнению с С—С-связями. Это сразу же обнаруживается при изучении молекулярных моделей [52, 54], а также подтверждается экспериментально [54, 58, 59] методом ПМР-спектроскопии. Рентгеноструктурный анализ 2-*n*-хлорфенил-1,3-диоксана недавно показал [60], что, в то время как в изогнутом районе торсионный угол ОС—СО составляет 63°, торсионный угол ОС—СС в уплощенной части равен 55°. Stereoхимические свойства производных 1,3-диоксана, как можно ожидать, являются прямым следствием этих геометрических особенностей.

Кислотно-катализируемые равновесия конформационно неустойчивых 2-, 4- и 5-метил-1,3-диоксанов [52—54, 56, 57] дали информацию о предпочтительных ориентациях метильных групп в этих трех различных положениях кольцевой системы 1,3-диоксана. Свободные конформационные энергии метильных групп при С<sub>2</sub>, С<sub>4</sub>, и С<sub>5</sub>, полученные таким путем, представлены в табл. 5.7. Эти данные поучительно сравнить со значением 1,7 ккал/моль свободной конформационной энергии метильной группы в циклогексановом кольце [61].

Таблица 5.7

СВОБОДНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ  
ЭНЕРГИИ МЕТИЛЬНЫХ ГРУПП ПРИ  
АТОМАХ С<sub>2</sub>, С<sub>4</sub> И С<sub>5</sub> 1,3-ДИОКСАНОВОГО  
КОЛЬЦА

Положение в 1,3-диоксановом кольце	$-\Delta G_{\text{СН}_3}^\circ$ ккал/моль	Литература
С <sub>2</sub>	3,97	57
С <sub>4</sub>	2,9	54, 56, 57
С <sub>5</sub>	0,8	54, 56, 57

Большое значение свободной конформационной энергии СН<sub>3</sub>-группы при С<sub>2</sub> (3,97 ккал/моль) становится понятным при рассмотрении геометрии кольцевой

системы 1,3-диоксана. Если принять, что длины связей  $C—C$ ,  $C—O$ ,  $C—H$  равны 1,537, 1,417 и 1,096 Å соответственно, а углы  $C—C—C$ ,  $C—O—C$  и  $H—C—H$  — 111,5, 111,5 и 109,5° соответственно, то расчеты [52] дают межъядерные расстояния между несвязанными водородными атомами в кресловидных конформерах 2-метил-1,3-диоксана и метилциклогексана с аксиальными метильными группами, показанные на рис. 5.14. Сближение метильной группы с аксиальными атомами водорода при  $C_4$  и  $C_6$  вызвано не только укорочением



Рис. 5.14. Рассчитанные межъядерные расстояния между несвязанными атомами водорода в кресловидных конформерах 2-метил-1,3-диоксана и метилциклогексана с аксиальными метильными группами.

связей  $C—O$  по сравнению с  $C—C$ -связями в метилциклогексане, но и «наклоном» аксиального заместителя при  $C_2$  вследствие большей изогнутости в районе  $O_1—C_2—O_3$ . В случае аксиальной метильной группы при  $C_4$  одно из ее взаимодействий с *син*-аксиальным атомом водорода при  $C_6$  является «нормальным», а другое — с *син*-аксиальным атомом водорода при  $C_2$  — «жестким»\*, что выражается в уменьшении ее свободной конформационной энергии до 2,9 ккал/моль по сравнению со свободной конформационной энергией метильной группы при  $C_2$ \*\*.

\* Вследствие «наклона» атома водорода при  $C_2$ . — *Прим. перев.*

\*\* Примерную оценку свободной конформационной энергии метильной группы при  $C_4$  в 1,3-диоксановом кольце можно получить (ср. [56]) суммированием половинных значений свободных конформационных энергий метильной группы при  $C_2$  и метильной группы в циклогексане, т. е.  $\frac{1}{2}(3,97) + \frac{1}{2}(1,70) = 2,84$  ккал/моль. Таким образом, получается очень хорошее совпадение с экспериментальным значением 2,9 ккал/моль.



тильной группы при  $C_5$  ее свободная конформационная энергия, равная 0,8 ккал/моль, значительно ниже соответствующей величины для метильной группы в циклогексане. Возможно, это объясняется тем, что аксиальная метильная группа в циклогексане взаимодействует с *син*-аксиальными атомами водорода, в то время как в 1,3-диоксановом кольце аксиальная метильная группа при  $C_5$ , по-видимому, взаимодействует только с аксиальными орбиталями неподеленных электронных пар атомов кислорода. Концепция «размеров» или «стерических требований» неподеленной пары пока весьма противоречива [54—57, 62, 63]. Тем не менее представляется разумным допустить, что *син*-аксиальные взаимодействия с аксиальными неподеленными парами атомов кислорода значительно меньше по сравнению со взаимодействиями, включающими атомы водорода при атомах углерода.

Влияние метильных групп в различных положениях 1,3-диоксанового кольца на его предпочтительные конформации имеет важные последствия для конформационной устойчивости *гем*-диметильных 1,3-диоксанов. Показано, что 1,3-диоксан (33) [50—52, 64, 65], 2,2-диметил-1,3-диоксан (34) [50], 4,4-диметил-1,3-диоксан (35) [51] и 5,5-диметил-1,3-диоксан (36) [50] проявляют ожидаемую коалесценцию сигналов в низкотемпературных ПМР-спектрах. Из величин свободных энергий активации  $\Delta G^\ddagger$  инверсии цикла, приведенных в табл. 5.8, становится очевидным, что свободная энергия активации 2,2- и 4,4-диметил-1,3-диоксанов ниже, чем свободная энергия самого 1,3-диоксана и его 5,5-диметилпроизводного. Эти различия приписали [50, 52, 54] сжатию аксиальной метильной группы при  $C_2$  или  $C_4$  в основном состоянии, что приводит к снижению барьера взаимопревращения. То, что 2,2-диметил-1,3-диоксан (34) и 4,4-диметил-1,3-диоксан (35) существуют в виде взаимопревращаемых кресловидных конформеров, истолковывалось как свидетельство дестабилизации конформеров 1,3-диоксана в форме искаженной ванны на 3—4 ккал/моль по сравнению с кресловидными конформерами. Это подтвердили термодинамические исследования [66—68].

Таблица 5.8

СВОБОДНЫЕ ЭНЕРГИИ АКТИВАЦИИ  
 $\Delta G^\ddagger$  1,3-ДИОКСАНА (33),  
 2,2-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСАНА (34),  
 4,4-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСАНА (35)  
 И 5,5-ДИМЕТИЛ-1,3 ДИОКСАНА (36)

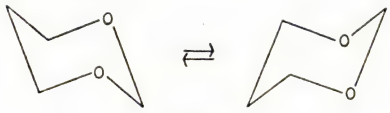
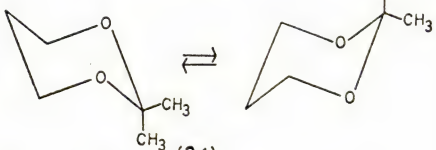
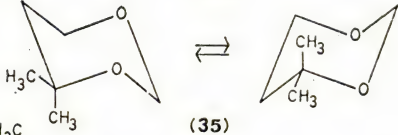
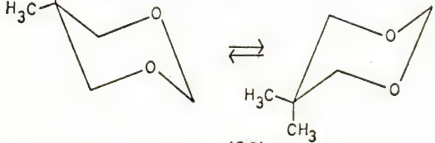
Диоксан	$\Delta G^\ddagger$ , ккал/моль
 (33)	9,7
 (34)	7,8
 (35)	9,1
 (36)	10,5

Таблица 5.9

ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ КРЕСЛО — ИСКАЖЕННАЯ ВАННА

Соединение	$\Delta H_C^\circ \rightarrow TV$ , ккал/моль	$\Delta S_C^\circ \rightarrow TV$ , ккал/моль $^{-1} \cdot \text{град}^{-1}$	$\Delta G_C^\circ \rightarrow TV$ , ккал/моль	Ли- тера- тура
Циклогексан	5,9	3,5	4,9	63
1,3-Диоксан	7,1	4,8	5,7	68

Термодинамические параметры взаимопревращений кресло — искаженная ванна для циклогексана и 1,3-диоксана (33) представлены в табл. 5.9. Интересно, что  $\Delta H^\circ$  больше для 1,3-диоксана, чем для циклогексана \*. Исходя главным образом из сильного взаимодействия ( $\Delta H^\circ = 8,9$  ккал/моль [67, 68]) между *син*-аксиальными метильными группами в кресловидных конформерах 2,2-*транс*-4,6-тетраметил-1,3-диоксана (рис. 5.15), можно предсказать, что преобладающим

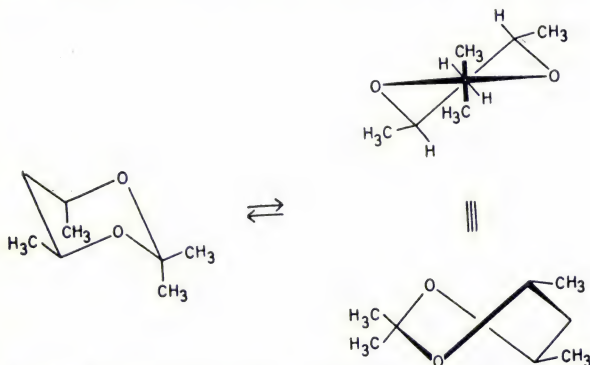


Рис. 5.15. Конформационное равновесие кресло — искаженная ванна для 2,2-*транс*-4,6-тетраметил-1,3-диоксана.

в данном случае будет конформер искаженной ванны. Действительно, это предсказание согласуется с данными термохимических исследований [67, 68] и ПРМ-спектроскопии [54, 57, 71]. Далее в этом разделе при рассмотрении конформационных свойств некоторых бициклических ацеталей типа 6-дезоксид-1,2:3,5-ди-О-изопропилиден-6-нитро- $\alpha$ -D-глюкофуранозы мы увидим, что 2,2-*транс*-4,6-тетраметил-1,3-диоксан является важным модельным соединением.

\* Хотя в 1,3-диоксане торсионное напряжение, по-видимому [63], такое же, как в циклогексане, или немного меньше (ср. барьеры: 2,7 ккал/моль в диметилевого эфира [69] и 3,3 ккал/моль в пропане [70]), несвязанные взаимодействия в более компактном и искаженном гетероциклическом кольце, по-видимому, проявляются в большей степени.

Недавно обнаружили [57], что свободная конформационная энергия фенильной группы при  $C_2$  в 1,3-диоксановом кольце составляет только 3,1 ккал/моль (ср. со значением  $-\Delta G_{C_6H_5}^\circ$ , равным 3,0 ккал/моль для фенильной группы в циклогексановом кольце [61]). Представляется несколько странным, что свободная конформационная энергия фенильной группы оказывается меньше, чем соответствующая энергия метильной группы. И тем не менее это подтверждает тот факт [57], что в случае 2-фенил-2,4,6-триметил-1,3-диоксана (рис. 5.16) диастереомер (37) с аксиальной фенильной и экваториальными метильными группами

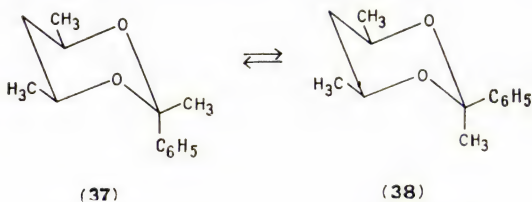


Рис. 5.16. Кислотно-катализируемое равновесие между двумя диастереомерами (37 и 38) 2-фенил-2,4,6-триметил-1,3-диоксана [57].

гораздо более устойчив, чем диастереомер (38) с аксиальной метильной и экваториальной фенильной группами. Поскольку этот эффект не зависит от природы заместителей в фенильном ядре [57], очевидно, что электронные взаимодействия не ответственны за это явление. Объяснение, основанное на анализе констант взаимодействия в ПМР-спектрах и на результатах измерения дипольных моментов, предполагает [57] стабилизацию напряженного кресловидного конформера аксиального 2-фенил-1,3-диоксана за счет отклонения фенильной группы от кольца.

На конформационные свойства 1,3-диоксановых кольцевых систем могут влиять и другие факторы. Аксиальная гидроксильная группа при  $C_5$  обычно ориентирована таким образом, что способна образовывать водородные связи с кольцевыми атомами кислорода [57, 72—75] (ср. разд. 4.4). Именно поэтому в разбав-



ленном растворе четыреххлористого углерода 5-окси-1,3-диоксан, более известный как 1,3-О-метиленглицерин [(39) на рис. 5.17], в значительной степени существует в виде кресловидного конформера с аксиальной гидроксильной группой, которая может образовывать водородную связь с одним или двумя кольце-

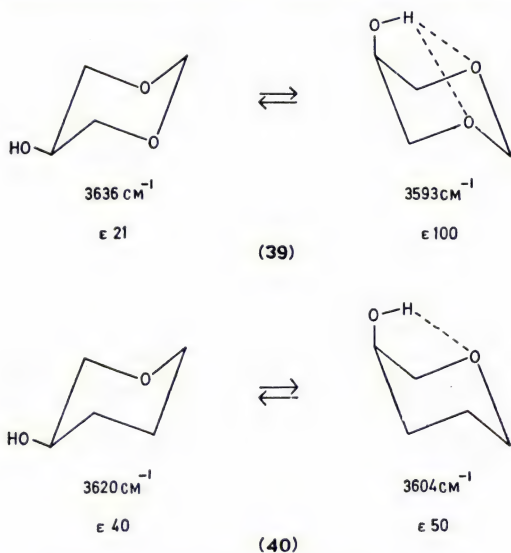


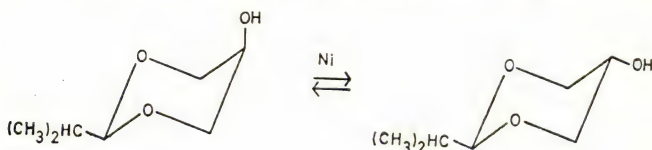
Рис. 5.17. Внутримолекулярные водородные связи в 5-окси-1,3-диоксане (39) и 3-окситетрагидропиране (40).

выми атомами кислорода. Хотя на рис. 5.17 изображены бифуркатные водородные связи, однако неизвестно [76], действительно ли они присутствуют в производных 5-окси-1,3-диоксана. И все же весьма знаменательно, что в 5-окси-1,3-диоксане (39) равновесие смещено в сторону конформера с водородной связью больше, чем в 3-окситетрагидропиране (40) (рис. 5.17), как следует из величин коэффициентов экстинкции  $\epsilon$ .

В табл. 5.10 представлены результаты [57, 75], полученные при изучении равновесия 2-изопропил-5-

Таблица 5.10

СВОБОДНАЯ КОНФОРМАЦИОННАЯ ЭНЕРГИЯ  
ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ ПРИ C<sub>5</sub>  
1,3-ДИОКСАНОВОЙ КОЛЬЦЕВОЙ СИСТЕМЫ  
В РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ [57, 75]

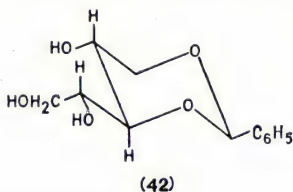
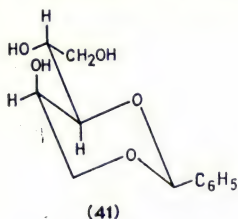


Растворитель	$\Delta G_{80}^{\circ}$ , ккал/моль
Циклогексан	0,92
Изопропиловый спирт	0,51
трет-Бутиловый спирт	0,50

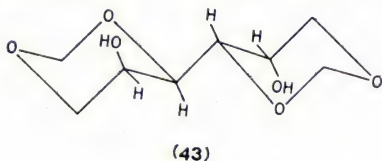
окси-1,3-диоксана в трех различных растворителях. Преобладание *син*-изомера с аксиальной гидроксильной группой согласуется с тем, что такие изомеры стабилизированы внутримолекулярной водородной связью [76]. В гидроксильных растворителях стабилизируется *анти*-изомер с экваториальной гидроксильной группой вследствие образования водородных связей с растворителем, что приводит к снижению содержания *син*-изомера. Известны также примеры, когда преимущественная аксиальная ориентация гидроксильной группы при C<sub>5</sub> в 1,3-диоксановых кольцевых системах влияет на ход реакции. Так, при кислотно-катализируемой конденсации бензальдегида с D-арабитом с высоким выходом образуется \* [77] 1,3-О-бензилиден-D-арабит (41) с аксиальной гидроксильной группой, способной к образованию водородных связей с атомами кислорода в 1,3-диоксановом кольце [76], т. е. это соединение более предпочти-

\* Аналогичный 1,3-О-метилден-D-арабит был получен [78] при кислотно-катализируемом метилировании D-арабита.

тельно, чем 3,5-О-бензилиден-*D*-арабит (1,3-О-бензилиден-*D*-ликсит \* (42), имеющий экваториальную



гидроксильную группу. Примечательно также, что 1,3:4,6-ди-О-метилен-*D*-галактит (43) с аксиальными



гидроксильными группами в каждом из 1,3-диоксано-вых колец получается с количественным выходом [79] при кислотно-катализируемой конденсации галактита с формальдегидом.

### 5.5.3. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ АЦЕТАЛИ С 1,3-ДИОКСАНОВЫМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ

Имеется ряд свидетельств [80—82] того, что 1,3-диоксолан (44) (рис. 5.18) и 2,2-диметил-1,3-диоксолан (45) (рис. 5.18) существуют в складчатых конформациях типа конверта или полукресла (твист-форма), в которых один или соответственно два атома выведены из плоскости остальных кольцевых атомов. Хотя на рис. 5.18 и 1,3-диоксолан (44) и его 2,2-диметильное производное (45) представлены в виде твист-конформаций, такой способ изображения выбран лишь для удобства. Возможно, что в некоторых 1,3-диоксолановых производных важные конформации с

\* См. примечание переводчика на стр. 34.

минимумом энергии представляют нечто среднее между конвертообразной и твист-конформациями.

Хотя в ходе псевдовращения заместители в 1,3-диоксолановых кольцах занимают какие-то преимущественные положения [85], для большинства 1,3-диоксолановых производных существует широкий набор конформаций с почти одинаковой энергией. При этом в жидкой фазе или в растворе в широких пределах имеет место конформационная осцилляция, получившая название *псевдолибрации* [58, 85]. Четыре С-метиленовых протона при С<sub>4</sub> и С<sub>5</sub> в 1,3-диоксолане (44) и 2,2-диметил-1,3-диоксолане (45) изохронны, поскольку в каждом случае две С-метиленовые группы эквивалентны, а в каждой паре С-метиленовые протоны энантиотопны. Однако данные по константам взаимодействия [80, 81], полученные на основе сателлитов в ПМР-спектрах, вызванных группами <sup>13</sup>СН<sub>2</sub>, показывают\* что величина торсионного угла  $\phi$  (рис. 5.18) равна 35° в 1,3-диоксолане (44) и 41° в 2,2-диметил-1,3-диоксолане (45). Очевидно, что введение двух метильных групп при С<sub>2</sub> в 1,3-диоксолановое кольцо увеличивает его складчатость. Это соответствует *гем*-диметильному эффекту Торпа — Ингольда [86], который предсказывает увеличение угла О<sub>1</sub>—С<sub>2</sub>—О<sub>3</sub> в результате замещения водородных атомов при С<sub>2</sub> на метильные группы.

Когда при кислотно-катализируемом взаимодействии альдегидов или кетонов с альдитами получаются 1,3-диоксолановые производные, наиболее устойчивые кольца содержат [24] *транс*-заместители (R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> на рис. 5.19, а) и образуются в результате конденсации с гидроксильными группами с *трео*-конфигурацией. При конденсации с гидроксильными группами, имеющими *эритро*-конфигурацию, образуются

---

\* Следует отметить, что способ расчета отдельных торсионных углов в пятичленных кольцах по константам взаимодействия подвергался критике [84] на том основании, что псевдолибрация приводит к конформационным осцилляциям в очень широких пределах и что, следовательно, константы взаимодействия являются усредненными величинами, отражающими весь ход псевдовращения.



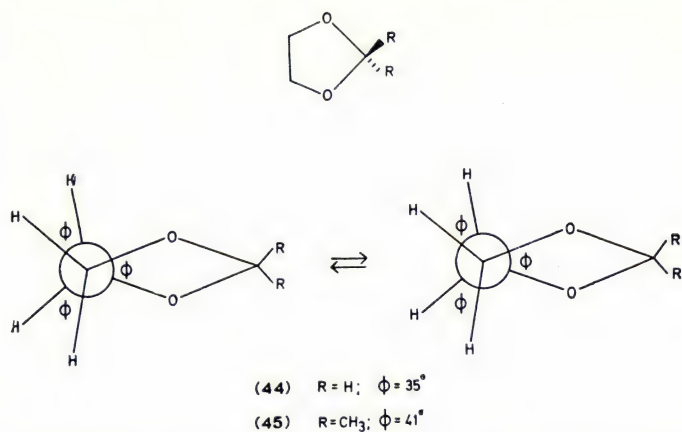


Рис. 5.18. Складчатые конформации 1,3-диоксолана (44) и 2,2-диметил-1,3-диоксолана (45).

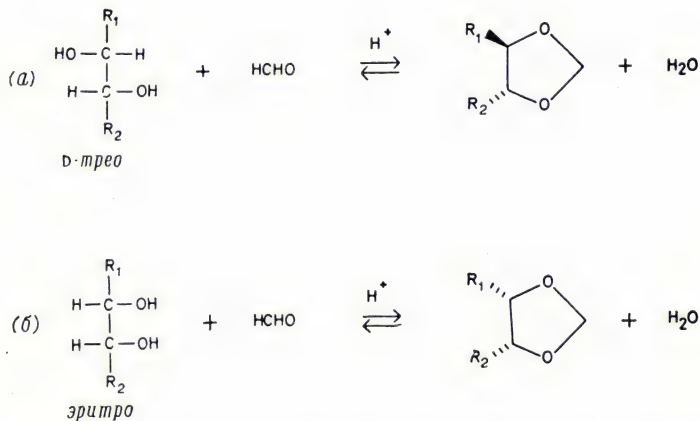
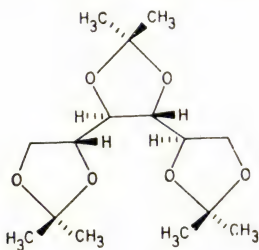


Рис. 5.19. Кислотно-катализируемое метилирование альдитов с *трео*-(a) и *эритро*-конфигурациями (б).

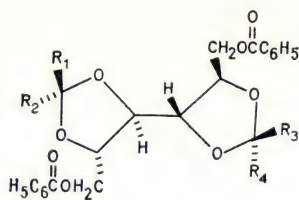
менее устойчивые 1,3-диоксолановые производные с *цис*-конфигурацией заместителей ( $R_1$  и  $R_2$  на рис. 5.19, б). Этот порядок устойчивости отражает дестабилизацию 1,3-диоксоланового кольца несвязанными взаимодействиями *цис*-1,2-заместителей [87]. Поэтому не удивительно, что кислотнo-катализируемое ацетонирование *D*-маннита с *трео*-конфигурацией гидроксильных групп при  $C_3$  и  $C_4$  дает [88] 1,2:3,4:5,6-три-О-изопропилиден-*D*-маннит (46). Ситуация ослож-



(46)

няется, когда с альдитами конденсируются альдегиды, поскольку возникает возможность образования диастереомеров. Например, при бензилиденировании 1,6-ди-О-бензоилгалактита с *трео*-конфигурацией гидроксильных групп как при  $C_2$ ,  $C_3$ , так и при  $C_4$ ,  $C_5$  получаются два из трех возможных стереоизомеров (47—49) \* 1,6-ди-О-бензоил-2,3:4,5-ди-О-бензилиден-(*D*, *L*)-галактита. Бензилиденметиновые протоны одного стереоизомера оказались неизохронными [91], и он, следовательно, представляет собой *d*, *l*-модификацию (47), поскольку в каждом из энантиомеров эти протоны диастереотопны. В другом стереоизомере бензилиденметиновые протоны оказались изохронными. Следовательно, он является одной из *мезо*-форм (48 или 49), в которой эти протоны энантиотопны.

\* Стереоизомер (47) соответствует сочетанию *D*, *D* (*L*, *L*), два других — сочетаниям *D*, *L* и *L*, *D*, где *D* и *L* — относительные конфигурации углеродных атомов с заместителями  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$ ,  $R_4$ . — *Прим. перев.*



- (47) D, L-формы  $\left\{ \begin{array}{l} R_1 = H; \quad R_2 = C_6H_5; \quad R_3 = H; \quad R_4 = C_6H_5 \\ R_1 = C_6H_5; \quad R_2 = H; \quad R_3 = C_6H_5; \quad R_4 = H \end{array} \right.$
- (48)  $R_1 = C_6H_5; \quad R_2 = H; \quad R_3 = H; \quad R_4 = C_6H_5$
- (49)  $R_1 = H; \quad R_2 = C_6H_5; \quad R_3 = C_6H_5; \quad R_4 = H$

Проведенные недавно исследования конфигурационной устойчивости 2,4-*цис*-5-тризамещенных 1,3-диоксоланов показали [84, 92], что в общем *син*-изомеры термодинамически более устойчивы, чем *анти*-изомеры (ср. [93]). Например, *син*-изомер (50) 2,4-

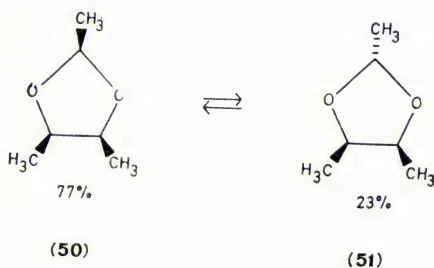


Рис. 5.20. Кислотно-катализируемое равновесие между *син*- (50) и *анти*-диастереомерами (51) 2,4-*цис*-5-триметил-1,3-диоксолана [84, 92].

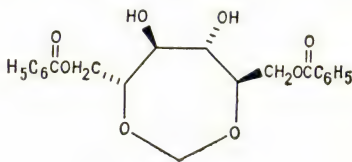
*цис*-5-триметил-1,3-диоксолана преобладает над *анти*-изомером (51) при равновесии (рис. 5.20). Это различие в устойчивости диастереомеров очень важно для определения состава (ср. [94]) бициклических и трициклических ацеталей с *цис*-конденсированными диоксолановыми кольцами (см. разд. 5.5.6).

#### 5.5.4. МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ АЦЕТАЛИ С 1,3-ДИОКСЕПАНОВЫМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ

Следует ожидать, что конформационные свойства 1,3-диоксепана (52) будут более простыми, чем конформационные свойства циклогептана [95] (ср. с септанонидными кольцами в разд. 3.5). 1,6-Ди-О-бензоил-2,5-О-метилен-*D*-маннит (53) с *транс*-гидроксильными



(52)



(53)

группами при  $C_3$  и  $C_4$  образует 3,4-О-бензилиденовое [96—98] и 3,4-О-изопропилиденовое [98] производные. Это свидетельствует о достаточной гибкости 1,3-диоксепанового кольца, позволяющей достичь торсионного угла между проекциями *транс*-С—О-связей  $41^\circ$  и менее, что необходимо для образования таких производных\*. Гибкость 1,3-диоксепановых колец позволяет рассматривать их конформационные свойства как часть цикла псевдоротационных превращений кресло — полукресло (ср. разд. 3.5).

При рассмотрении таких превращений [98] на примере 1,6-дидезокси-2,5-О-метилен-*D*-маннита (54) оказывается (рис. 5.21), что в трех полукресловидных конформерах ( $TC1$ ,  $TC2'$  и  $TC3$ ) как обе метильные, так и обе гидроксильные группы экваториальны. Во всех других полукресловидных конформерах одна или несколько этих групп аксиальны. Из трех «полностью экваториальных» полукресловидных конформеров один ( $TC1$ ) имеет ось симметрии  $C_2$ , а два других ( $TC2'$  и  $TC3$ ) являются вырожденными. Следовательно, на основе конформационного анализа можно

\* См. разд. 5.5.6. — Прим. перев.



предсказать, что эти конформеры будут вносить наибольший вклад. Действительно, об этом свидетельствуют данные [98] по константам взаимодействия

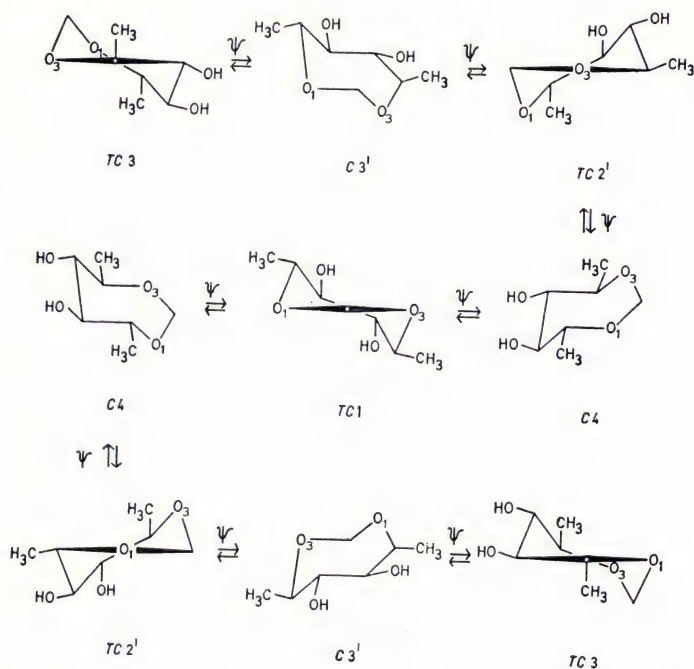
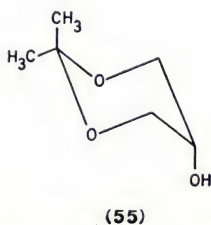
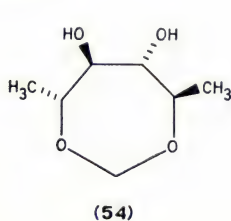


Рис. 5.21. Часть цикла псевдowращения 1,6-дидезокси-2,5-О-метилен-D-маннита (54) при переходах кресло — искаженное кресло.

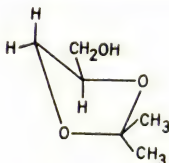
в ПМР-спектре 1,6-дидезокси-2,5-О-метилен-D-маннита (54).



### 5.5.5. ИЗОМЕРИЗАЦИЯ АЦЕТАЛЬНОГО КОЛЬЦА

В настоящее время кислотнo-катализируемую изомеризацию пяти- и шестичленных ацетальных колец можно истолковать с точки зрения конформационных свойств соответствующих циклических ацеталей. Хорошо известно, что альдегиды, включая формальдегид [99] и ацетальдегид [100], конденсируются с глицерином, образуя по достижении равновесия примерно эквимольные смеси 1,3-диоксановых и 1,3-диоксолановых производных. Однако при конденсации ацетона с глицерином образуется только 1,3-диоксолановое производное [101].

При кислотнo-катализируемой изомеризации чистых диастереомеров 1,3-О-этилиден- и 1,2-О-этилиден-*d,l*-глицерина (ср. рис. 5.13) по достижении равновесия получаются одни и те же соотношения продуктов [102]. Величины  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  и  $\Delta S^\circ$ , рассчитанные из констант равновесия  $K$  между 1,3-диоксанами и 1,3-диоксоланами при различных температурах, представлены в табл. 5.11. Из данных этой таблицы видно, что 1,3-диоксаны имеют значительно более низкую энтропию, чем 1,3-диоксоланы. Это и не удивительно, поскольку диоксоланы являются более гибкими, а также существуют в виде *d,l*-пар. Большое различие между энтропиями означает, что состав продуктов сильно зависит от температуры. Так, образование диоксанов более предпочтительно при низких температурах, что, например, подтверждается [102] образованием 1,3-О-изопропилиденглицерина (55) с 2% вы-

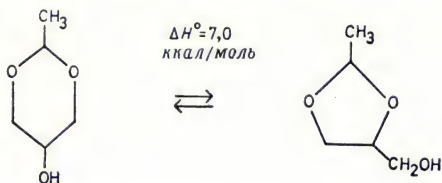


(56)

ходом при выдерживании 1,2-О-изопропилиден-*d,l*-глицерина (56) с кислым катализатором ниже  $0^\circ\text{C}$  в

Таблица 5.11

КОНСТАНТЫ РАВНОВЕСИЯ К  
И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ  
СИСТЕМЫ 1,3-ДИОКСАН — 1,3-ДИОКСОЛАН  
[102]



Температура, °C	K	$\Delta G^\circ$ , ккал/моль	$\Delta S^\circ$ , ккал·моль <sup>-1</sup> ·град <sup>-1</sup>
70	0,8913	7,7	20,2
75	1,0015	9,86	20,1
80	1,195	—135	20,3
106,5	2,371	—650	20,2

течение нескольких дней. Высокая свободная конформационная энергия метильной группы при C<sub>2</sub> (3,97 ккал/моль) в 1,3-диоксановом кольце объясняет [24, 35, 54, 102], почему конденсация ацетона с глицерином дает почти исключительно 1,3-диоксоланы\*. А поскольку такое взаимодействие отсутствует в 1,3-диоксановых производных, полученных при конденсации глицерина с альдегидами, то образуются примерно одинаковые количества пяти- и шестичленных циклических ацеталей\*\*.

Изомеризация 1,3-диоксанового кольца в 1,3-диоксолановое происходит особенно легко в том случае,

\* К тому же диоксолановое кольцо может дополнительно стабилизироваться небольшим *гем*-диметильным эффектом [86], что приводит к увеличению складчатости кольца и, следовательно, к снижению торсионного напряжения.

\*\* За немногими исключениями диоксолановые кольца не дестабилизированы по сравнению с диоксановыми в отличие от фураноидных колец, дестабилизированных по сравнению с пираноидными.

когда возможно образование *цис*-конденсированной [3, 3, 0]-системы (ср. разд. 5.2, 5.3 и 5.4). Так, было показано [105], что 2,4-О-бензилиден-*D*-эритроза (57) при обработке *n*-толуолсульфокислотой в *N,N*-диметилформамиде изомеризуется (рис. 5.22) в 2,3-О-бензилиден-*D*-эритрозу, которая в свою очередь при образовании полуацетала дает фуранозные производные.

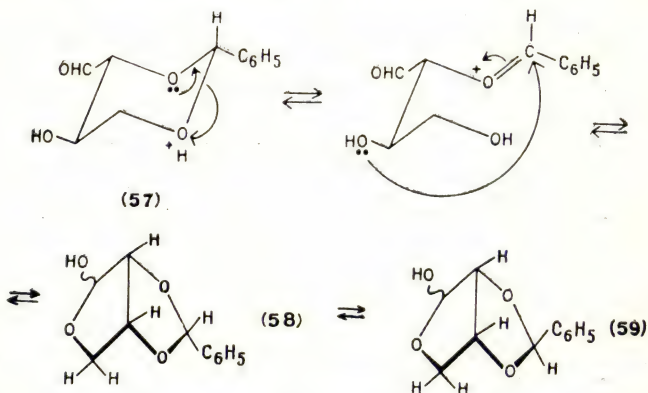


Рис. 5.22. Предполагаемый механизм [104] кислотно-катализируемой изомеризации 2,4-О-бензилиден-*D*-эритрозы (57) в *эндо*- (58) и далее в *экзо*-изомеры (59) 2,3-О-бензилиден-*D*-эритрозы.

Как показано на рис. 5.22, механизм этой изомеризации (ср. [104]) в условиях кинетического контроля приводит к образованию диастереомера (58) с *эндо*-фенильной группой. Далее устанавливается кислотно-катализируемое равновесие, приводящее к образованию некоторого количества диастереомера (59) с *экзо*-фенильной группой.

#### 5.5.6. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПЯТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ АЦЕТАЛИ

Известно [106], что циклогексан-*цис*-1,2-диол образует О-изопропилиденовое производное легче, чем циклогексан-*транс*-1,2-диол, соответствующий циклический ацеталь которого образуется лишь в жестких



условиях. Ввиду того что торсионный угол в месте соединения изопропилиденового остатка с кольцом не может превышать  $41^\circ$  [81], необходимо значительное отклонение кресловидных конформеров циклогександиолов от нормальных торсионных углов между проекциями *цис*- и *транс*-С—О-связей. Как говорилось в разд. 3.2.1, циклогексановое кольцо обычно несколько уплощено и поэтому аксиально-экваториальные за-

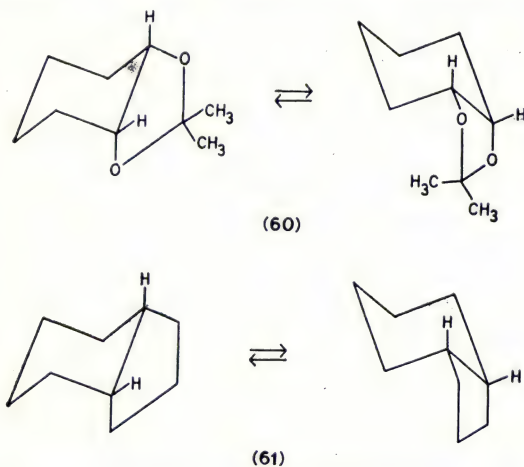


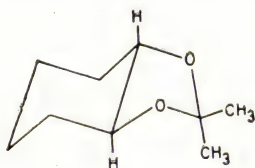
Рис. 5.23. Инверсия цикла в О-изопропилиденциклогексан-*цис*-1,2-диоле (60) и *цис*-гидриндане (61).

местители сближены больше, чем экваториально-экваториальные. Поэтому не удивительно, что *цис*-диол\* с аксиально-экваториальными гидроксильными группами подвергается ацетонированию значительно легче, чем *транс*-диол с экваториально-экваториальными гидроксильными группами. Более того, любое дальнейшее искажение, необходимое для образования

\* Фактически данные ИК-спектроскопии каждого из диолов в разбавленных растворах четыреххлористого углерода по образованию водородных связей показывают [107], что *цис*-диол с торсионным углом  $50^\circ$  между проекциями С—О-связей уплощен даже в большей степени, чем сам циклогексан.

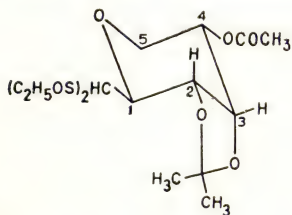
О-изопропилиденовых производных, вызывает меньшее искажение кольца при ацетонировании *цис*-диола по сравнению с *транс*-диолами (ср. [108]).

Принято считать, что шестичленное кольцо в О-изопропилиденциклогексан-*цис*-1,2-диоле (60) существует в виде искаженного кресловидного конформера\*, который посредством инверсии кольца должен проявлять (рис. 5.23) конформационную изомерию между энантиомерами аналогично *цис*-гидриндану (61) [110]. Шестичленное кольцо О-изопропилиденциклогексан-*транс*-1,2-диола (62) существует, вероятно, в виде слегка складчатого кресловидного конформера.

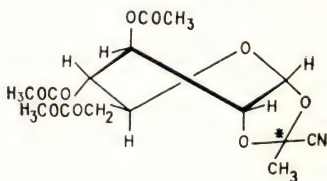


(62)

Для пираноидных производных с *цис*-сочленением 1,3-диоксоланового и пираноидного колец предложены конформеры в форме как искаженного кресла, так и искаженной ванны. Так, данные по константам взаимодействия в ПМР-спектре диэтилсульфонил-(4-О-ацетил - 2,3-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-ликсопиранозил) метана (63) показывают [111], что его пираноидное



(63)

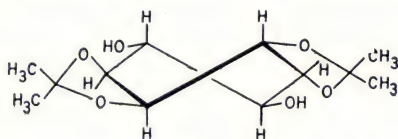


(64)

\* Существенно, что 2-окса-*цис*-гидриндандиол-5,6 с родственной оксацикло-[4,3,0]-циклической системой существует как искаженный кресловидный конформер [109].

кольцо существует в форме искаженного кресловидного конформера. Однако аналогично данные для 3,4,6-три-О-ацетил - 1,2-(1-цианоэтилиден)- $\alpha$ -D-глюкопиранозы (64) \* [112] показывают [114], что в этом случае пираноидное кольцо принимает конформацию, очень близкую к конформеру искаженной ванны \*\*.

Изучение внутримолекулярных водородных связей в 1,2:5,6-О-изопропилиден-(—)-инозите (65) в



(65)

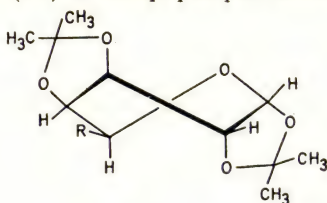
разбавленных растворах четыреххлористого углерода показало [116], что торсионные углы между проекциями С—О-связей гидроксильных групп при С<sub>3</sub> и С<sub>4</sub> составляют примерно 49°. Эта величина согласуется с существованием шестичленного кольца в виде конформера искаженной ванны. Таким образом оказывается, что *цис-анти-цис*-группировка \*\*\* с указанными конформационными свойствами стерически особенно устойчива. Некоторые данные показывают, что в пираноидных сахарах такая группировка реали-

\* Конфигурация при ацетальном атоме углерода (С\*) неизвестна. Примечательно, однако, что конденсация метил- $\beta$ -L-арабинопиранозидов с паральдегидом в присутствии кислого катализатора приводит к двум диастереомерным 3,4-О-этилиденовым производным [113]. Изучение кислотно-катализируемой изомеризации при равновесии показало, что содержание диастереомера с *эндо*-метильной группой составляет по крайней мере 70%. Это не удивительно, поскольку обнаружено [84, 92], что в большинстве 2-алкил-4-*цис*-5-тризамещенных 1,3-диоксоланов *син*-изомеры более устойчивы, чем *анти*-изомеры.

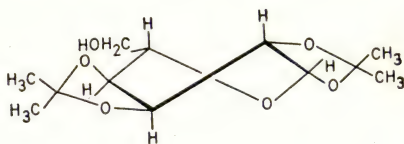
\*\* Формы искаженной ванны постулировались также [115] для некоторых разветвленных метилгликопиранозидов, включая метил-6-дезоксид-2,3-О-изопропилиден-4-С-метил- $\alpha$ -L-галопиранозид и метил-6-дезоксид-3,4-О-изопропилиден-2-С-метил- $\alpha$ -L-галактопиранозид, однако доказательства в этих случаях менее убедительны.

\*\*\* О смысле этого обозначения см. [2], стр. 282. — *Прим. перев.*

зуется вместо образования *цис*-конденсированных фураноидных производных при наличии подходящей стерической ситуации. Так, данные по константам взаимодействия в ПМР-спектрах указывают [117] на существование 1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопиранозы (66) и 1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\beta$ -L-арабинопиранозы (67) в конформерах искаженной ванны.

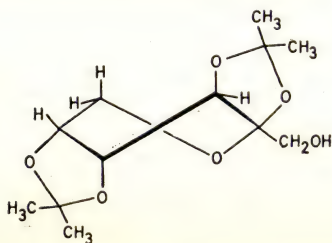
(66)  $R = \text{CH}_2\text{OH}$ (67)  $R = \text{H}$ 

Заманчиво предположить, что 1,2:3,4-ди-О-изопропилиден- $\beta$ -D-альтропираноза (68) [118] и 2,3:4,5-ди-О-изопропилиден- $\beta$ -D-фруктопираноза (69) [119] также могут существовать в конформерах искаженной ванны.

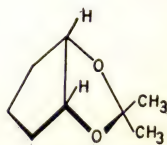


(68)

Циклопентан-*цис*-1,2-диол легко образует [106] О-изопропилиденпроизводное (70), в то время как



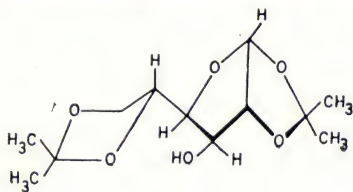
(69)



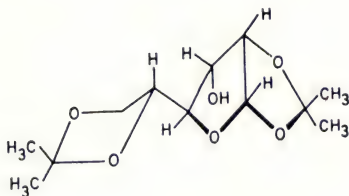
(70)



стереохимия гидроксильных групп *транс*-изомера такова, что образование О-изопропилиденпроизводного потребовало бы значительного напряжения. Действительно, цикlopentan-*транс*-1,2-диол не образует О-изопропилиденпроизводного [106]. Примерами *цис*-сочленения О-изопропилиденовых колец с фураноидными кольцами являются 1,2:5,6-ди-О-изопропилиденпроизводные D-глюкозы (71) [120], D-талозы (72) [121], D-галактозы (73) [122] и D-альтрозы (74) [118]. В случае производных D-глюкозы и D-талозы (71 и 72) 5,6-О-изопропилиденовые остатки имеют *экзо*-

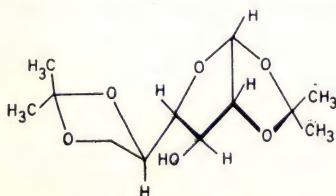


(71)

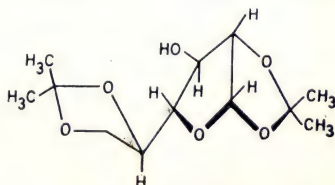


(72)

конфигурацию при  $C_4$  их фураноидных колец, в то время как в производных D-галактозы и D-альтрозы (73 и 74) 5,6-О-изопропилиденовые остатки имеют



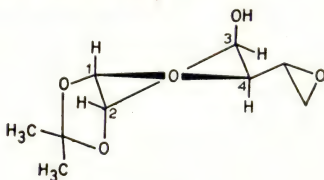
(73)



(74)

*эндо*-конфигурацию\*. Тот факт, что 1,2:5,6-ди-О-изопропилиден-*D*-галактоза (73) была получена [122] при ацетонировании *D*-галактозы с очень низким выходом (3%), отражает большую стабильность 1,2:3,4-диацетала [66] с *цис*-*анти*-*цис*-группировкой. Такая группировка действительно стерически особенно устойчива, тем более что 1,2:5,6-диацеталь (73) может быть дополнительно дестабилизирован объемистым 5,6-О-изопропилиденовым остатком при C<sub>4</sub>, вынужденным принять *эндо*-конфигурацию\*\*.

Имеются некоторые свидетельства в пользу складчатости пятичленных колец в этих *цис*-конденсированных системах, что не отражено в формулах (70—74). Данные по константам взаимодействия в ПМР-спектре показывают [123], что фураноидное кольцо в 5,6-ангидро-1,2-О-изопропилиден- $\alpha$ -*D*-глюкофуранозе существует преимущественно в *твист*-конформации  $^3T_2$ , показанной в формуле (75).

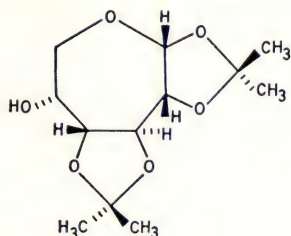


(75)

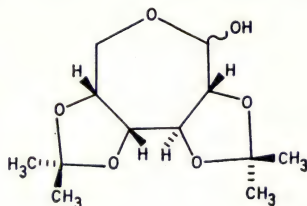
\* Т. е. 5,6-О-изопропилиденовый остаток находится по отношению к 1,2-О-изопропилиденовому кольцу в *транс*-положении в первом случае и в *цис*-положении — во втором. — Прим. перев.

\*\* Любопытно, что, хотя *син*-диастереомеры (соответствующие 1,2:5,6-ди-О-изопропилиденовым производным с *эндо*-конфигурацией) в ряду 2,4-*цис*-5-тризамещенных 1,3-диоксоланов в общем более устойчивы, для 2-*трет*-бутил-4-*цис*-5-днизопропил-1,3-диоксолана и 2,4-*цис*-5-три-*трет*-бутил-1,3-диоксолана предпочтительны *анти*-диастереомеры (соответствующие 1,2:5,6-ди-О-изопропилиденпроизводным с *экзо*-конфигурацией). По аналогии возможно, что 1,2-диацетали с объемистыми 5,6-О-изопропилиденовыми остатками при C<sub>4</sub> фураноидного кольца в *экзо*-конформации стабилизированы относительно диастереомеров с *эндо*-конфигурацией при C<sub>4</sub>. Если это действительно так, то 1,2:5,6-диацетали, образованные из *D*-галактозы и *D*-альтрозы, должны быть дестабилизированы по сравнению с соответствующими диацеталами, образованными из *D*-глюкозы и *D*-галактозы.

Интересно, что кислотно-катализируемая конденсация D-глюкозы с ацетоном дает не только 1,2:5,6- (71) и 1,2:3,5-диацетали (см. разд. 5.5.7), но также 1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- $\alpha$ -D-глюкосептанозу (76) (1,9%) и 2,3:4,5-ди-O-изопропилиден-D-глюкосептанозу (77) с низким выходом [124]. Из этого следует,



(76)



(77)

что диацетали с глюкосептаноидными кольцами дестабилизированы лишь примерно на 1—2 ккал/моль по сравнению с 1,2:5,6-диацетальными с фураноидным кольцом. Изучение наиболее устойчивых конформеров глюкосептаноидного кольца в форме полукресла (рис. 3.41 и 3.42) показывает, что многие из них способны образовывать 1,2:3,4- и 2,3:4,5-диацетали без особого напряжения септаноидного кольца\*.

### 5.5.7. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ АЦЕТАЛИ

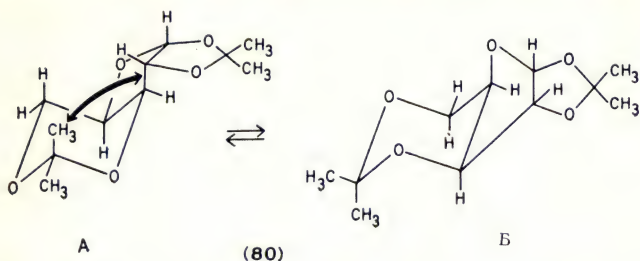
При конденсации D-глюкозы с бензальдегидом в присутствии хлористого цинка и уксусной кислоты с низким выходом (16%) образуется [125] один из четырех диастереомеров 1,2:3,5-ди-O-бензилиден- $\alpha$ -D-глюкофуранозы. Если для 1,3-диоксановых колец

\* Согласно данным рентгеноструктурного анализа [см. *Jacobs J., Reno M. A., Sundaralingam M., Carbohydrate Res.*, **28**, 75 (1973)], септаноидное кольцо 5-O-хлорацетил-1,2:3,4-ди-O-изопропилиден- $\alpha$ -D-глюкосептанозы принимает конформацию  ${}^5,6C_2(D)$ , а оба диоксолановых кольца существуют в виде конвертообразных конформаций, причем из их плоскости выведены атомы  $C_2$  и  $C_4$  семичленного кольца. — Прим. перев.



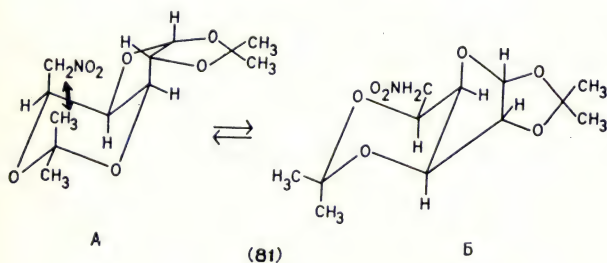


Изучение искаженных кресловидных конформаций 1,3-диоксанового кольца 1,2:3,5-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-ксилофуранозы (80) показывает [128], что в кон-



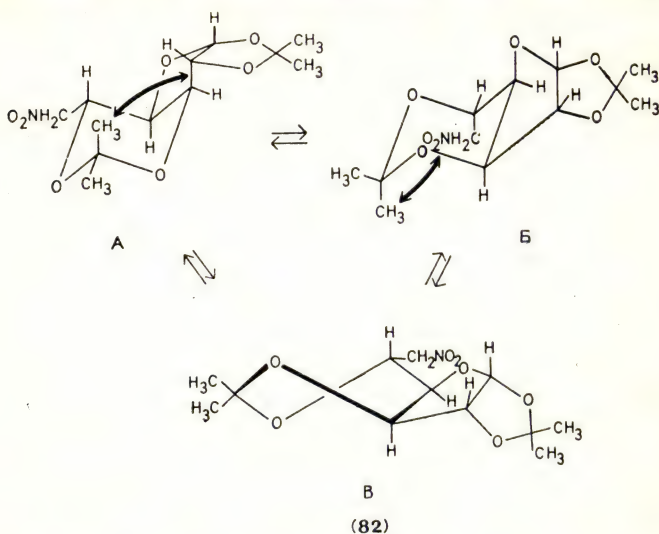
формере А имеется *син*-аксиальное взаимодействие между заместителями при  $C_2$  и  $C_4$  в диоксановом кольце, и поэтому предпочтителен другой конформер Б. К сожалению, для проверки этого предсказания нет необходимых экспериментальных данных.

Легкость образования 6-дезоксиг-6-нитро-1,2:3,5-ди-О-изопропилиден- $\beta$ -L-идофуранозы (81) по срав-



нению с образованием 6-дезоксиг-6-нитро-1,2:3,5-ди-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-глюкофуранозы (82) при кислотно-катализируемой конденсации [129] соответствующих 1,2-О-изопропилиденовых производных с ацетоном можно объяснить на основе конформационного анализа (ср. [24]). В случае идо-производного (81) следует ожидать преобладания конформера Б над конформером А, поскольку в 1,3-диоксановом

кольце последнего имеется *син*-аксиальное взаимодействие\*. В глюко-производном (82) оба конфор-



мера А и Б имеют *син*-аксиальные взаимодействия, и поэтому 1,3-диоксановое кольцо, возможно, существует в форме искаженной ванны В\*\*. Следовательно, глюко-производное (82) дестабилизировано по сравнению с идо-производным (81), и поэтому становится понятной сравнительная легкость образования последнего.

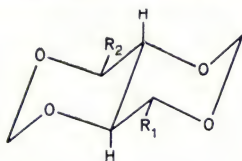
При кислотно-катализируемой конденсации альдитов с альдегидами и кетонами может образоваться *транс*-конденсированная циклическая система 1,3,6,8-тетраоксибицикло-[4, 4, 0]-декана\*\*\*, если в месте со-

\* В конформере (81, А), помимо указанного, имеется еще два *син*-аксиальных взаимодействия: одно, аналогичное взаимодействию в конформере (80, А), и другое — между нитрометильной группой и заместителем при С<sub>4</sub> диоксанового кольца. — Прим. перев.

\*\* Как и в случае 2,2-*транс*-4,6-тетраметил-1,3-диоксана, существующего преимущественно в форме искаженной ванны [57, 68, 71] (см. разд. 5.5.2).

\*\*\* Аналогичная системе *транс*-декалина. — Прим. перев.

членения двух колец оказываются два атома углерода, имевшие до этого гидроксильные группы в *эритро*-конфигурации. Так, кислотно-катализируемое метилирование рибита и аллита приводит к образованию 1,3:2,4-ди-О-метилена-*D,L*-рибита (83) [130] и 2,4:3,5-ди-О-метиленаллита (84) [131] с *транс*-конденсированными циклическими системами типа [4,4,0] и экваториальными оксиметильными группами.



(83) (D)  $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R_2 = \text{H}$

(84)  $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

(86)  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{H}$

Если же в месте сочленения колец оказываются два атома углерода, имевшие до этого гидроксильные группы в *трео*-конфигурации, то при кислотно-катализируемой конденсации соответствующих альдитов с альдегидами и кетонами образуется *цис*-конденсированная циклическая система 1,3,6,8-тетраоксацикло-[4, 4, 0]-декана \*. Так, кислотно-катализируемое метилирование *L*-треита приводит [132] к образованию 1,3:2,4-ди-О-метилена-*L*-треита (85) с *цис*-конденсированной циклической системой типа [4,4,0]. Для этого соединения возможны два конформера, названные [24] «О внутрь» и «Н внутрь», причем их вклады в равновесие, указанное на рис. 5.24, будут зависеть от их относительных свободных энергий. На рис. 5.24 показано, как можно рассчитать свободные энергии каждого конформера относительно гипотетического 1,3:2,4-ди-О-метиленаэритрита (86), в котором отсутствуют несвязанные взаимодействия. Из сравнения полученных результатов видно, что конформер «О внутрь» на 4,2 ккал/моль устойчивее конформера

\* Аналогичная системе *цис*-декалина. — Прим. перев.

«Н внутрь». Следовательно, можно считать, что 1,3:2,4-ди-О-метилен-*L*-треит (85) полностью существует в виде конформера «О внутрь», по крайней

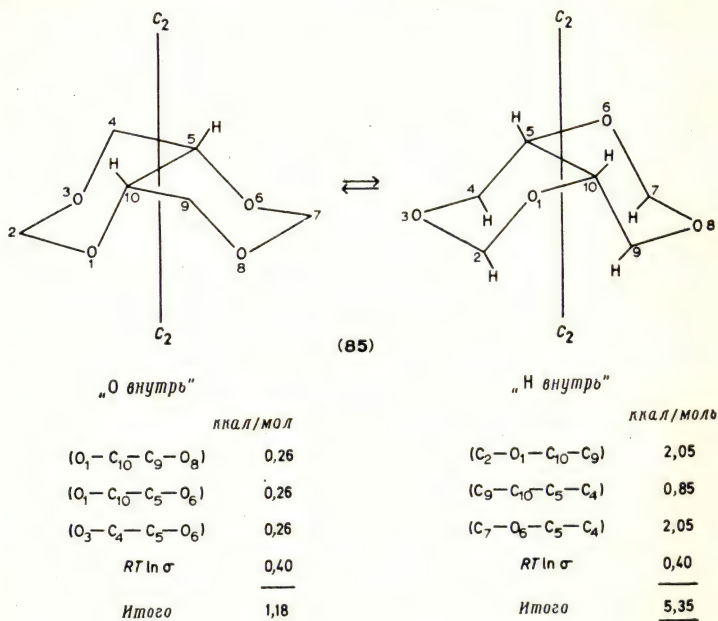


Рис. 5.24. Относительные свободные энергии конформеров «О внутрь» и «Н внутрь» 1,3:2,4-ди-О-метилен-*L*-треита (85).

*гош*-Взаимодействия между атомами кислорода, т. е.  $O_1-C_{10}-C_9-O_8$ ,  $O_1-C_{10}-C_5-O_6$  и  $O_3-C_4-C_5-O_6$ , приняты равными половине свободной конформационной энергии гидроксильной группы в апротонных растворителях ( $-\Delta G_{OH}^0 = 0,52$  ккал/моль). *гош*-Взаимодействие  $C_9-C_{10}-C_5-C_4$  принято равным половине свободной конформационной энергии метильной группы ( $-\Delta G_{CH_3} = 1,70$  ккал/моль [61]) в циклогексане. Два других *гош*-взаимодействия, т. е.  $C_2-O_1-C_{10}-C_9$  и  $C_7-O_6-C_5-C_4$ , соответствуют свободной конформационной энергии метильной группы при  $C_4$  в 1,3-диоксановом кольце ( $-\Delta G_{CH_3}^0 = 2,9$  ккал/моль [57]) минус половина свободной конформационной энергии метильной группы в циклогексане.

мере в растворе. Действительно, измерение дипольного момента показало [132], что в бензоле это соединение существует, по крайней мере на 90%, в виде конформера «О внутрь». Данные ПМР-спектроскопии



по константам взаимодействия в хлороформе также указывают на существование 1,3:2,4-диацетала (85) преимущественно в виде конформера «О внутрь»\*.

Рис. 5.25 показывает, что 1,3:2,4-ди-О-метилен-*D*,*L*-ксилит (87) [134], 2,4:3,5-ди-О-метилен-*D*-глюцит (88) [135, 136] и 2,4:3,5-ди-О-метилен-*L*-идит (89) [137] должны существовать в конформерах «О внутрь»,

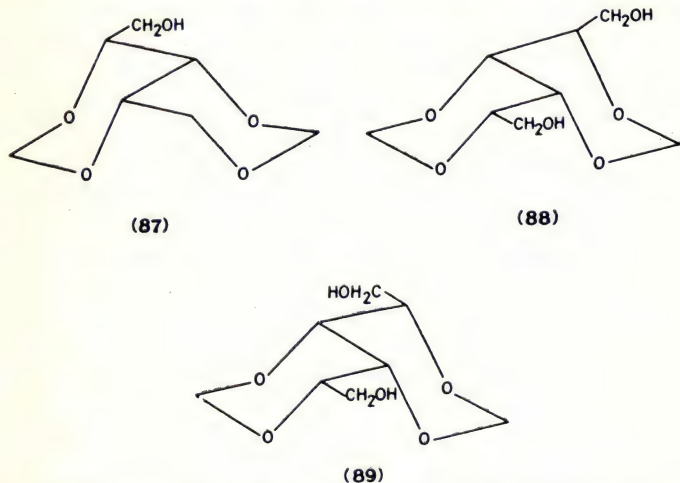


Рис. 5.25. Конформеры «О внутрь» 1,3:2,4-ди-О-метилен-*D*-ксилита (87), 2,4:3,5-ди-О-метилен-*D*-глюцита (88) и 2,4:3,5-ди-О-метилен-*L*-идита (89).

поскольку конформеры «Н внутрь» должны иметь аксиальные метильные группы, направленные «внутрь», проявляя, таким образом, сильные несвязанные взаимодействия. Тем не менее, как показывает рис. 5.26, 2,4:3,5-ди-О-метилен-*D*-маннит (90) [136] может существовать как в виде конформера «О внутрь» с двумя аксиальными оксиметильными группами, так и в виде конформера «Н внутрь» с двумя эквато-

\* Следует также отметить, что кислотно-катализируемое бензилидирование *L*-треита дает [133] диастереомер 1,3:2,4-ди-О-бензилиден-*L*-треита, конформер «О внутрь» которого имеет экваториальные фенильные группы.

риальными оксиметильными группами. Сравнение относительных свободных энергий, вычисленных для каждого конформера (рис. 5.26), показывает, что

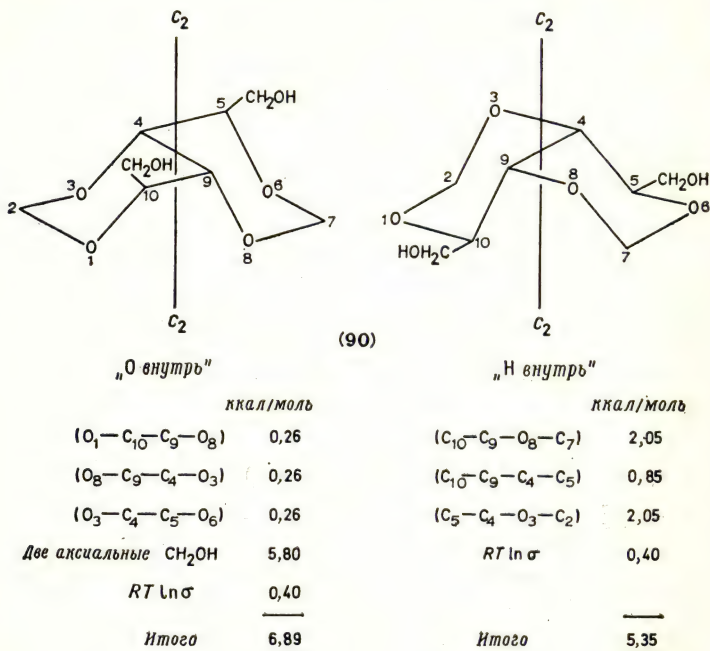


Рис. 5.26. Конформационное равновесие между конформерами «О внутрь» и «Н внутрь» 2,4 : 3,5-ди-О-метилен-D-маннита (90). Свободная конформационная энергия оксиметильной группы при C<sub>4</sub> в 1,3-диоксановой кольцевой системе принята равной свободной конформационной энергии метильной группы. Относительно значений величин других взаимодействий см. подпись к рис. 5.24.

конформер «Н внутрь» устойчивее конформера «О внутрь» на 1,6 ккал/моль. Этот вывод подтверждается данными [138] по константам взаимодействия в ПМР-спектре 1,6-дидезокси-2,4 : 3,5-ди-О-метилен-D-маннита, из которых следует, что в хлороформном растворе при комнатной температуре конформер «Н внутрь» действительно преобладает при конформационном

равновесии\*. Однако при понижении температуры до  $-59^{\circ}\text{C}$  преобладает конформер «О внутрь». Температурную зависимость этого конформационного равновесия можно интерпретировать с точки зрения большей

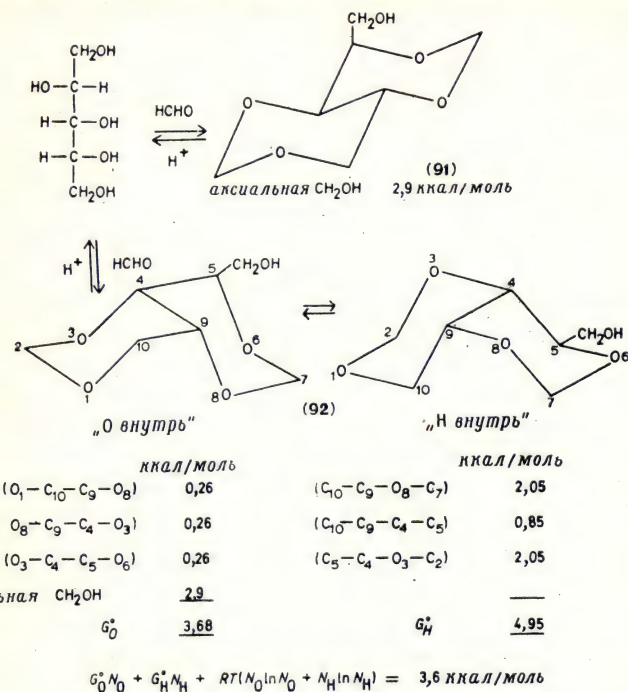


Рис. 5.27. Кислотно-катализируемая конденсация D-арабита с формальдегидом. Относительно принятых значений различных взаимодействий см. подписи к рис. 5.24 и 5.26.

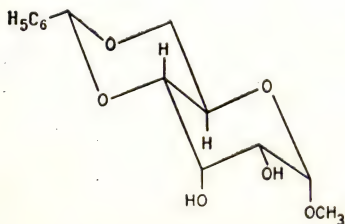
подвижности конформера «Н внутрь», который, следовательно, имеет большую энтропию, чем конформер «О внутрь».

\* Кислотно-катализируемое бензилиденирование 1,6-ди-О-бензоил-D-маннита приводит [138] к двум диастереомерам 1,6-ди-О-бензоил-2,4 : 3,5-ди-О-бензилиден-D-маннита: одному с экваториальными фенильными группами в конформере «Н внутрь» и другому с экваториальными фенильными группами в конформере «О внутрь».

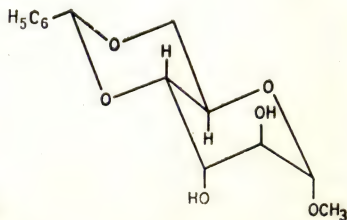
Порядок стабильности 2,4:3,5-ди-О-метиленпроизводных с *манно*-, *глюко*- и *идо*-конфигурациями наглядно демонстрируется тем фактом [139], что 2,4:3,5-ди-О-метилен-*д*-гексозахарные кислоты с *манно*- и *глюко*-конфигурациями легко эпимеризуются при катализе основаниями в 2,4:3,5-ди-О-метилен-*л*-идосахарную кислоту.

Из рис. 5.27 следует, что кислотнo-катализируемая конденсация *д*-арабита с формальдегидом может привести либо к 2,4:3,5-диацеталю (91) с *транс*-конденсированной циклической системой типа [4,4,0] и аксиальной оксиметильной группой, либо к 1,3:2,4-диацеталю (92) с *цис*-конденсированной циклической системой [4,4,0], в конформере «О внутрь» которого оксиметильная группа аксиальна, а в конформере «Н внутрь» — экваториальна. При равновесии состав продуктов метилирования будет определяться относительными свободными энергиями структурных изомеров (91 и 92). Хотя можно предсказать (рис. 5.27), что 2,4:3,5-диацеталь (91) будет на 0,7 ккал/моль устойчивее 1,3:2,4-диацетала (92), именно последний был выделен [78] с низким выходом при кислотнo-катализируемом метилировании *д*-арабита. Общий выход после трехкратного последовательного установления равновесия в одной и той же реакционной смеси составил 49%.

В метил-4,6-О-бензилиден- $\alpha$ -*д*-альдогексопиранозиде с *алло*-(93), *альтро*-(94), *глюко*-(95) и *манно*-кон-

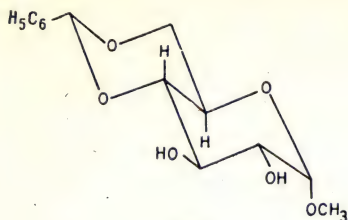


(93)

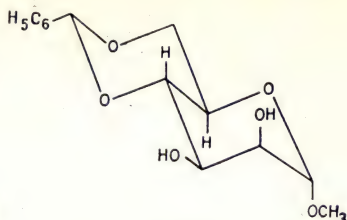


(94)





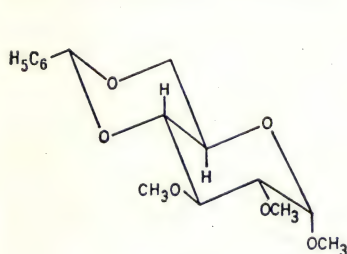
(95)



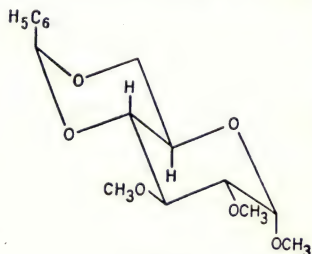
(96)

фигурациями (96) имеется *транс*-конденсированная циклическая система [4,4,0]. Данные по константам взаимодействия ПМР-спектров этих соединений указывают [140] на существование их пираноидных колец в конформерах кресла.

Бензилиденирование метил-2,3-ди-О-метил- $\alpha$ -D-глюкопиранозиды бензилиденбромидом, катализируемое основанием, привело [141] к диастереомерам (97



(97)

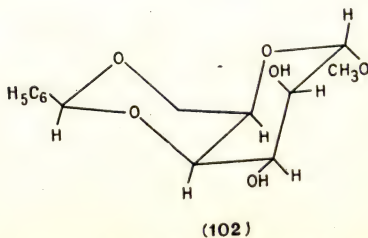
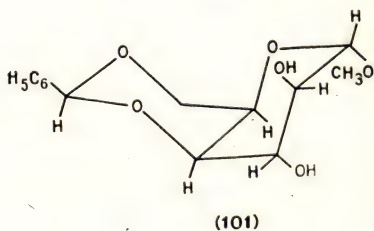
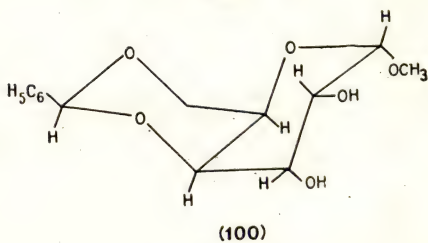
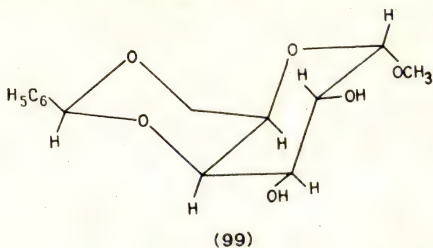


(98)

и 98) с противоположными конфигурациями при бензильном атоме углерода. Хотя предполагалось [141], что 1,3-диоксановое кольцо диастереомера (98) может принять конформацию ванны, представляется более вероятным, что фенильная группа принимает аксиальную ориентацию при сохранении кресловидной конформации, как показано в конформере (98)\*.

\* Свободная конформационная энергия фенильной группы при  $C_2$  в 1,3-диоксановом кольце составляет только 3,1 ккал/моль [57], в то время как дестабилизация 1,3-диоксанового кольца в конформере искаженной ванны составляет 5,7 ккал/моль.

В метил-4,6-О-бензилиден- $\alpha$ -D-альдогексопиранозиде с галакто-(99), гуло-(100), идо-(101) и тало-конфигурациями (102) имеется *цис*-конденсированная

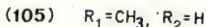
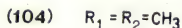
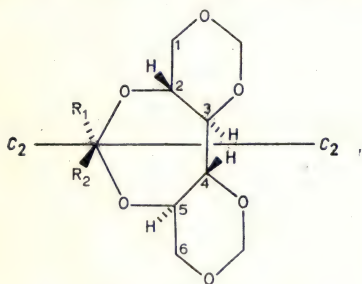


циклическая система [4, 4, 0]. В этих формулах они изображены в виде диастереоизомеров с экваториаль-

ными фенильными группами, соответствующих конформерам «О внутрь» (ср. [24]). Действительно, было обнаружено [141], что метил-4,6,-О-бензилиден-2,3-ди-О-метил- $\alpha$ -D-галактопиранозид, полученный при кислотнo-катализируемом бензилиденировании метил-2,3-ди-О-метил- $\alpha$ -D-галактопиранозида, является диастереомером, соответствующим 2,3-ди-О-метиловому эфиру соединения (99). Недавно сообщалось [142], что на основании данных по константам взаимодействия в ПМР-спектре пираноидное кольцо в 2,3-диметиловом эфире соединения (101) существует в конформации искаженной ванны\*.

### 5.5.8. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СЕМИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Пожалуй, наиболее известными примерами конденсированных семичленных циклических ацеталей являются 1,3:2,5:4,6-три-О-алкилиденновые производные D-маннита [143, 144], например соединения (103, 104 и 105). *транс-анти-транс*-Конфигурация этой



\* Изучение ПМР-спектров и оптического вращения различных растворов метил-4,6-О-бензилиден- $\alpha$ -D-идопиранозида (101), а также сравнение измеренных величин молярного вращения с вычисленными по методу Лемье — Мартина (см. [75], гл. 4) недавно показали [Paulsen H., Friedman M., Chem. Ber., 105, 718 (1972)], что пираноидное кольцо этого соединения принимает конформацию искаженной ванны в диметилсульфиде. В хлороформе это кольцо принимает обычную кресловидную конформацию, стабилизированную водородной связью между аксиальными заместителями при  $C_1$  и  $C_3$ . — *Прим. перев.*

конденсированной циклической системы обеспечивает значительную устойчивость указанных ацеталей (ср. [24]).

Изучение молекулярных моделей показало [143], что эти ацетали могут существовать в одном из трех конформеров, в которых 1,3-диоксепановое кольцо принимает, по крайней мере приблизительно, конформацию искаженного кресла (*TC*), искаженной

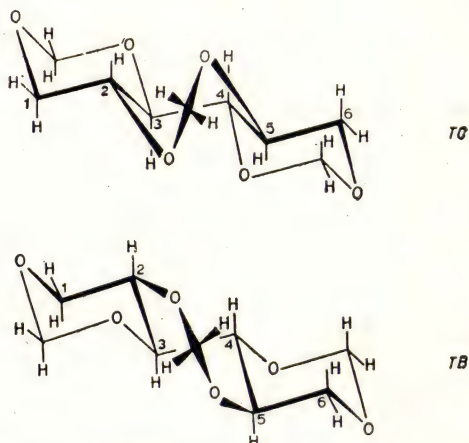
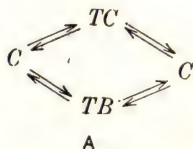


Рис. 5.28. *TC*- и *TB*-Конформеры 1,3:2,5:4,6-три-О-метилен-Д-маннита (103).

ванны (*TB*) или кресла (*C*). В ходе инверсии семи-членное кольцо может претерпевать взаимопревращение следующего типа:



Здесь две *C*-конформации вырождены. Как видно из рис. 5.28, *TC*- и *TB*-конформации 1,3:2,5:4,6-три-О-метилен-Д-маннита (103) имеют ось симметрии  $C_2$ , проходящую через 2,5-О-метиленовый атом углерода



и середину связи  $C_3-C_4$ . В результате два О-метиленовых протона взаимозаменяются посредством операции симметрии  $C_2$ , т. е. являются эквивалентными. С другой стороны, в вырожденных  $C$ -конформациях (рис. 5.29) метиленовые протоны диастереотопны.

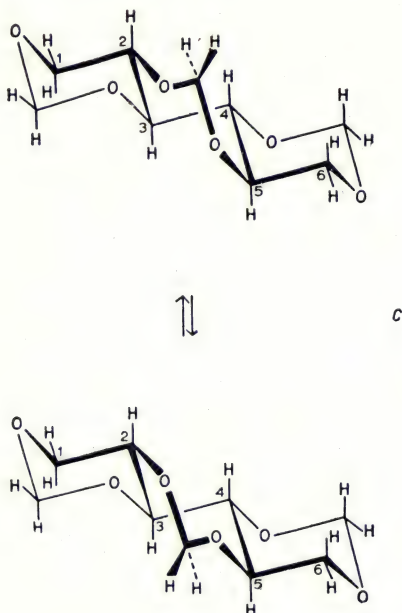


Рис. 5.29. Вырожденные  $C$ -конформеры 1,3:2,5:4,6-три-О-метилен- $D$ -маннита (103)

Тот факт, что эти протоны изохронны даже до  $-82^\circ\text{C}$ , приводился в качестве доказательства [143] существования соединения (103) в виде  $TC$ - или  $TB$ -конформеров. Конформационный анализ предсказывает, что  $TC$ -конформер будет более устойчив (ср. разд. 5.5.4). Показано также [143], что метильные группы О-изопропилиденового остатка в 2,5-О-изопропилиден-1,3:4,6-ди-О-метилен- $D$ -манните (104) являются

изохронными. Это производное почти нацело существует в виде *ТС*-конформера.

Поскольку два 2,5-О-метиленовых протона в соединении (103) эквивалентны, замена любого из них на метильную группу даст одно и то же соединение: 2,5-О-этилиден-1,3:4,6-ди-О-метилен-*D*-маннит (105). Считают [144], что даже это производное существует в виде *ТС*-конформера, хотя и немного искаженного.

Интересно, что при конденсации метил- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозид с паральдегидом в присутствии серной кислоты с образованием метил-4,6-О-этилиден-2,3-ок-

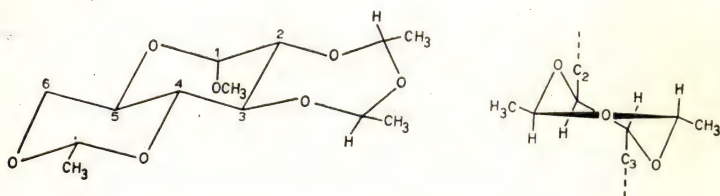
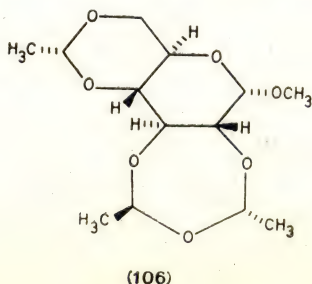


Рис. 5.30. Конформационное представление метил-4,6-О-этилиден-2,3-оксиэтилиден- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозид (106).

сиэтилиден- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозид [145] получен только один диастереомер [146], хотя при этом должны возникать три хиральных центра. Конформационные представления на рис. 5.30 показывают, что семи-членное кольцо может легко принять устойчивую *ТС*-конформацию с экваториальными метильными группами при обоих ацетальных атомах углерода. Из этого следует, что соединение (106) является наибо-



лее устойчивым диастереомером метил-4,6-О-этилиден-2,3-оксиэтилиден- $\alpha$ -D-глюкопиранозид. Скорее всего, был получен [145, 146] именно этот диастереомер.

## 5.6. ОБРАЗОВАНИЕ ГЛИКОЗИДНЫХ АНГИДРИДОВ

Известно (ср. [2, 5, 24, 147]), что в кислых водных растворах альдозы и кетозы образуют при конденсации лактольной гидроксильной группы с другими гидроксильными внутренними гликозидами, или гликозидными ангидридами (ср. разд. 2.10). В случае гексоз и гептулоз в равновесии сахар  $\rightleftharpoons$  ангидрид + вода, возможно, участвуют 1,6-ангидрогексопиранозы и 2,7-ангидрогептулопиранозы соответственно. Хотя в принципе возможны и другие ангидриды, например ангидрофуранозы, их свободная энергия обычно высока и участие в равновесии незначительно. Другие потенциально возможные циклические системы с трех- и четырехчленными кольцами имеют настолько высокие свободные энергии, что в дальнейшем рассматриваться не будут.

Свободные энергии  $G_{\text{пираноза}}$  всех альдогексопираноз при равновесии известны (табл. 3.9, разд. 3.2.4). С помощью аналогичных расчетов можно получить свободные энергии гептулопираноз. При возможности расчета свободных энергий ангидропираноз можно было бы предсказать долю каждого ангидрида при равновесии. Однако, поскольку величины взаимодействий, включающих ангидромостики, неизвестны, такой подход невозможен. При другом подходе [147] реакция образования гликозидных ангидридов мысленно разделяется на две стадии:

1. Конформеры  ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$   $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров, т. е. формы, присутствующие при равновесии, превращаются в  ${}^1C_4$ -конформер  $\beta$ -D-аномера или в  ${}^4C_1$ -конформер  $\beta$ -L-аномера.

2. Затем образуются 1,6- или 2,7-ангидриды, как показано на рис. 5.31.

С каждой стадией этой реакции связаны изменения свободной энергии. Этот подход постулирует гипотетическую последовательность реакций. Однако, поскольку нас интересуют только свободные энергии реагента и продукта, истинный ход реакции несуществен. Изменение свободной энергии  $\Delta G^\circ$ , связанное

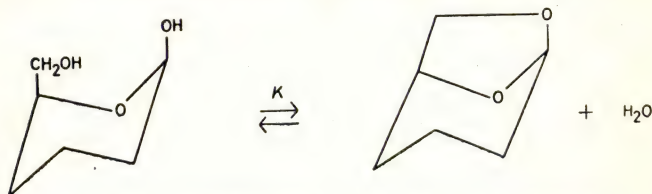


Рис. 5.31. Образование 1,6- или 2,7-ангидридов.

с первой стадией, можно получить для гексоз из разности между  $G_{C_4}^\circ$  для  $\beta$ -аномера и  $G_{\text{пираноза}}^\circ$  (табл. 3.6 и 3.9 соответственно, разд. 3.2.4). Полученные значения  $\Delta G^\circ$  представлены в табл. 5.12. Результаты аналогичных расчетов для D-гептулоз суммированы

Таблица 5.12

РАВНОВЕСНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ  
1,6-АНГИДРОГЕКСОПИРАНОЗ ПРИ 100 °C [147]

Гексоза	$G_{C_4}^\circ \text{ а}$ ккал/моль	$G_{\text{пираноза}}^\circ \text{ б}$ ккал/моль	$\Delta G^\circ$ , ккал/моль	$\Delta G_{\text{А}}^\circ$ ккал/моль	Содержание ангидрида, мол. %	
					рассч.	набл.
D-Идоза	5,35	3,4	1,95	—0,85	76	86
D-Альтроза	5,35	2,95	2,4	—0,4	63	65,5
D-Гулоза	5,45	2,85	2,6	—0,2	59	65
D-Аллоза	6,05	2,85	3,2	+0,4	37	14
D-Талоза	8,0	3,3	4,7	+1,9	7,2	2,8
D-Манноза	7,65	2,25	5,4	+2,6	2,9	0,8
D-Галактоза	7,75	2,25	5,5	+2,7	2,6	0,8
D-Глюкоза	8,0	1,8	6,2	+3,4	1,0	0,2

<sup>а</sup> Из табл. 3.6, разд. 3.2.4.

<sup>б</sup> Из табл. 3.9, разд. 3.2.4.



Таблица 5.13

РАВНОВЕСНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ  
2,7-АНГИДРОГЕПТУЛОПИРАНОЗ ПРИ 100 °С [147]

Гептулоза	$G_{1C_4}^{\circ} (\beta)$ ккал/моль	$G_{\text{пираноза}}^{\circ}$ ккал/моль	$\Delta G^{\circ}$ ккал/моль	$\Delta G_A^{\circ}$ ккал/моль	Содержание ангидрида, мол. %	
					расч.	набл.
D-Идо	5,8	4,7	1,1	-2,15	94,5	96
D-Альтро	5,8	4,05	1,75	-1,5	88,5	90
L-Гуло	5,9 <sup>a</sup>	4,35	1,55	-1,7	91	91,5
D-Алло	6,5	4,3	2,2	-1,05	80	51,5
D-Тало	8,45	3,95	4,5	+1,25	15,5	—
D-Манно	8,1	2,9	5,2	+1,95	6,8	9,0
L-Галакто	8,2 <sup>a</sup>	3,25	4,95	+1,75	9,2	—
D-Глюко	8,45	2,8	5,65	+2,4	4,0	2,1

<sup>a</sup>  $G_{1C_1}^{\circ} (\beta)$

в табл. 5.13. Далее предполагается, что изменение свободной энергии, связанное с образованием ангидрида на второй стадии, одинаково для диастереомеров, т. е. одна константа  $K$  имеет одинаковое значение для всех гексоз, а другая константа  $K$  постоянна для всех гептулоз. Найдено [147], что наилучшее совпадение с экспериментальными результатами получается, если  $\Delta G_F^{\circ}$  имеет значение  $-2,8$  ккал/моль для гексоз и  $-3,25$  ккал/моль для гептоз. Используя эти величины, можно определить изменение свободной энергии  $\Delta G_A^{\circ}$  при образовании ангидрида посредством суммирования  $\Delta G^{\circ}$  и  $\Delta G_F^{\circ}$ . В табл. 5.12 и 5.13 представлены величины  $\Delta G_A^{\circ}$  для гексоз и гептулоз соответственно наряду с теоретическим содержанием ангидридов в мольных процентах, которое вычислялось по константам равновесия, выведенным из значений  $\Delta G_A^{\circ}$  при 100 °С \*.

\* Отметим, что значения  $G_{\text{пираноза}}^{\circ}$  вычислялись из данных, полученных при 22 или 25 °С. Поэтому использование таких значений для расчета равновесия при 100 °С означает введение определенной ошибки [147].

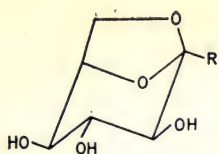
Теоретически рассчитанное содержание ангидридов в мольных процентах можно сравнить с экспериментальными значениями\*, полученными для равновесных кислых растворов при 100 °С. В общем совпадение достаточно хорошее и по крайней мере позволяет установить порядок устойчивости 1,6- и 2,7-ангидридов с гексо-конфигурациями. Для обоих рядов последовательность одинакова и имеет следующий вид: *идо* > *альтро*  $\simeq$  *гуло* > *алло* > *тало* > *манно*  $\simeq$  *галакто* > *глюко*.

Из рис. 5.32 видно, что случаи несоответствия между теорией и экспериментом для *алло*-, *тало*-, *манно*-, *галакто*- и *глюко*-конфигураций совпадают с наличием в  $^1\text{C}_4$ -конформерах  $\beta$ -D-аномеров и в соответствующих ангидридах *син*-аксиальных взаимодействий. Поэтому вполне возможно, что предположение об одинаковом изменении свободной энергии  $\Delta G_F^\circ$  при образовании как этих ангидридов, так и ангидридов без *син*-аксиальных взаимодействий (т. е. с *идо*-, *альтро*- и *гуло*-конфигурациями) не вполне обосновано\*\*. Дестабилизирующее влияние аксиальной гидроксильной группы при  $\text{C}_3$  изучено [147, 148] путем определения содержания 1,6-ангидро-3-дезоксид-гексопираноз в равновесии с соответствующими 3-дезоксид-гексопиранозами при 100 °С. Эти результаты, суммированные в табл. 5.14, показывают, что степени образования ангидридов в данном случае являются промежуточными между соответствующими величинами для двух родственных гексоз, эпитимных по  $\text{C}_3$ .

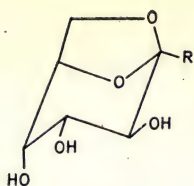
Для некоторых гексоз в равновесии с 1,6-ангидропиранозами находятся 1,6-ангидрофуранозы в примерно эквимольных количествах. Так, было обнаружено, что 1,6-ангидро- $\alpha$ -D-талофураноза (107) (2,5%) [147], 1,6-ангидро- $\alpha$ -D-галактофураноза (109) (0,95%)

\* Равновесный состав определяли [147] газо-жидкостной хроматографией ацетилированных смесей в случае гексоз и триметилсилилированных смесей в случае гептулоз.

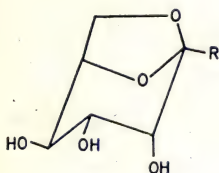
\*\* *син*-Аксиальное взаимодействие между  $\text{O}_1$  и  $\text{C}_6$  в  $^1\text{C}_4(\text{D})$ -конформере является общим для всех  $\beta$ -аномеров и поэтому в расчет не принимается.



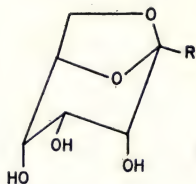
*D-идо*



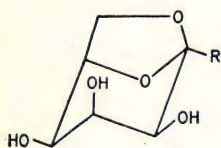
*D-альтро*



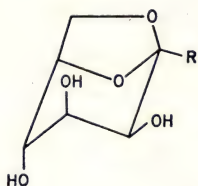
*D-гуло*



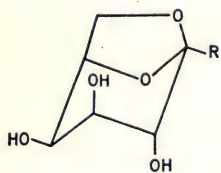
*D-алло*



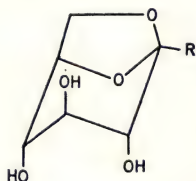
*D-тало*



*D-манно*



*D-галакто*



*D-глюко*

Рис. 5.32. 1,6-Ангидрогексопиранозы,

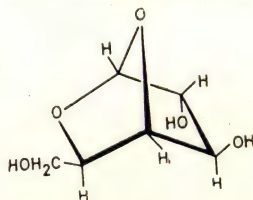
Таблица 5.14

РАВНОВЕСНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ  
1,6-АНГИДРО-3-ДЕЗОКСИГЕКСОПИРАНОЗ  
ПРИ 100° С [147]

3-Дезокси- гексоза	$G_{1C_4}^{\circ} (\beta)$ , ккал/моль	$G_{\text{пираноза}}^{\circ}$ , ккал/моль	$\Delta G^{\circ}$ , ккал/моль	$\Delta G_{A'}^{\circ}$ , ккал/моль	Содержание ангидрида, мол. %	
					рассч.	набл.
D-Ликсо	4,65	2,45	2,2	-0,6	69	76,5
D-Арабино	4,65	1,55	3,1	+0,3	40	47,5
D-Ксило	4,75	1,55	3,2	+0,4	37	44,5
D-Рибо	5,35	1,1	4,25	+2,45	12,5	10,5

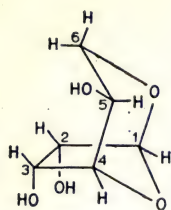
[149] и 1,6-ангидро- $\beta$ -D-глюкофураноза (111) (0,17%) [150] находятся в равновесии с соответствующими 1,6-ангидропиранозами (108, 110 и 112), как показано на рис. 5.33. Следует отметить, что оба типа ангидридов имеют одинаковую циклическую систему диоксацикло-[3,2,1]-октана и что для альдогексоз с *тало*-, *галакто*- и *глюко*-конфигурациями 1,6-ангидрофуранозы имеют тот же порядок устойчивости, что и соответствующие 1,6-ангидропиранозы.

Вполне возможно, что альдогексозы и альдопентозы могут образовывать 1,5-ангидрофуранозы (1,4-ангидропиранозы) с циклической системой диоксацикло-[2,2,1]-гептана. Действительно, при кислотно-катализируемом равновесии водные растворы галактозы могут содержать [149] небольшие количества 1,5-ангидро- $\beta$ -D-галактофуранозы (113). Однако,



(113)

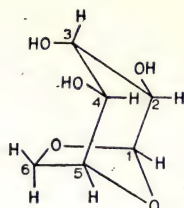




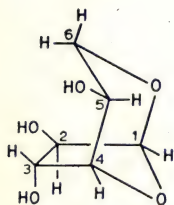
(107)



D-тало



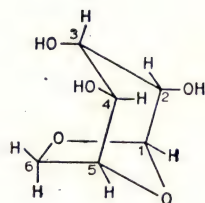
(108)



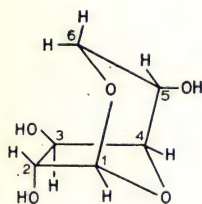
(109)



D-галакто



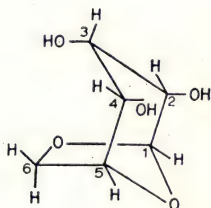
(110)



(111)



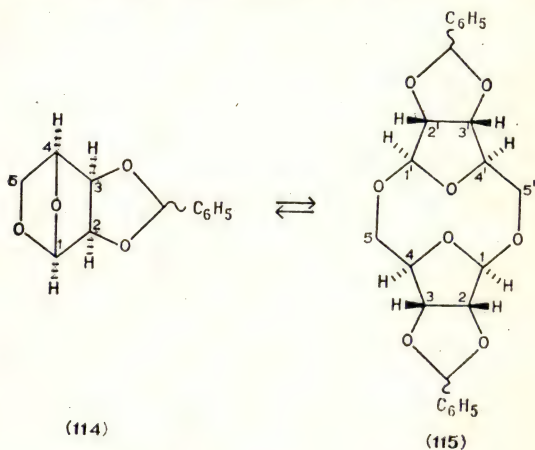
D-глюко



(112)

Рис. 5.33. Некоторые 1,6-ангидрогексофуранозы в равновесии с соответствующими 1,6-ангидрогексопиранозами,

вообще говоря, для образования таких ангидропроизводных необходимы благоприятные условия циклизации в фуранозные формы. Так, при взаимодействии D-рибозы с бензальдегидом в присутствии кислого катализатора обнаружили [151, 152] два диастереомера 2,3-О-бензилиден-1,5-ангидро-β-D-рибофуранозы (114) в равновесии с тремя диастереомерами 1,5':1',5'-диангидрида ди-(2,3-О-бензилиден)-β-D-рибофуранозы (115). Эти продукты, очевидно, образуются из диа-



стереомеров 2,3-О-бензилиден-D-рибозы — промежуточных соединений, в которых остатки рибозы принимают β-фуранозные формы (ср. разд. 5.2)\*.

\* Сходная картина наблюдалась [Richtie R. G. S., Stoddart J. F., Vyas D. M., Szarek W. A., Carbohydrate Res., 32, 279 (1974)] при бензилиденировании 6-дезоксид-аллозы в присутствии хлористого цинка и ледяной уксусной кислоты, приводящем к образованию незначительных количеств моноангидрида типа (114) (монозамещение Н при C<sub>5</sub> на CH<sub>3</sub>) и диангидрида типа (115) (монозамещение Н на CH<sub>3</sub> при C<sub>5</sub> и C<sub>5'</sub>). Авторы цитированной работы методом ПМР-спектроскопии показали, что в продукте дебензилиденирования диангидрида фураноидные кольца принимают <sup>3</sup>T<sub>2</sub>-конформацию. Периодатное окисление этого соединения с последующим восстановлением борогидридом натрия привело к производному интересной моногетероциклической системы 1,3,6,8-тетраоксепана. — Прим. перев.

Отметим, что при кислотно-катализируемом равновесии в водных растворах гептозы могут образовывать и 1,7-ангидропиранозы с циклической системой 2,4-диоксибицикло-[3,3,1]-нонана, и 1,6-ангидропиранозы. Так, например, D-глицеро-D-гулогептоза содержит при равновесии [147] 8,9% 1,6-ангидро-D-глицеро-D-гулогептопиранозы (116)\* и 66% 1,7-ангидро-

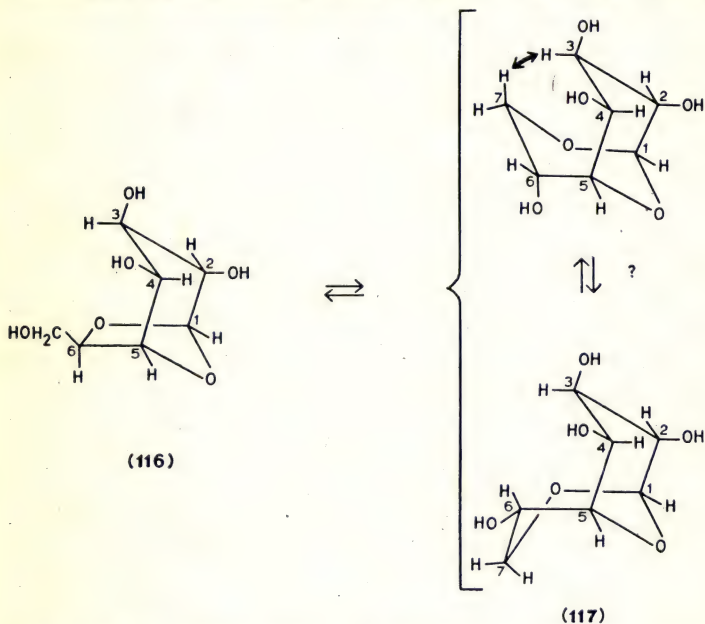


Рис. 5.34. Равновесие между 1,6-ангидро-D-глицеро-D-гулогептопиранозой (116) и 1,7-ангидро-D-глицеро-D-гулогептопиранозой (117).

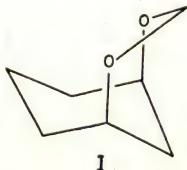
гидро-D-глицеро-D-гулогептопиранозы (117). Как следует из рис. 5.34, взаимодействие между  $C_3$  и  $C_7$  в соединении (117) может быть достаточно большим, чтобы вызвать, по крайней мере частично, переход

\* Низкое процентное содержание в сравнении с 1,6-ангидро-D-гулопиранозой (табл. 5.12), возможно, является результатом некоторой дестабилизации, вызванной *эндо*-оксиметильной группой при  $C_6$ .

1,3-диоксанового кольца в конформацию ванны\*.

В кислых водных растворах, помимо образования гликозидных ангидридов путем внутримолекулярной конденсации, альдозы и кетозы могут претерпевать межмолекулярную конденсацию с образованием олигосахаридов или диангидридов [ср. образование диангидрида (115)]. Так, одним из главных продуктов, образующихся при кипячении кислого водного раствора *L*-арабинозы, является [154] 3-О-β-*L*-арабинопиранозил-*L*-арабиноза (3). Этот процесс иногда называют (например, в работе [155]) *кислотной реверсией*, и возможность его протекания следует учитывать при первичном определении дисахаридов, которые присутствуют в небольших количествах в кислых гидролизатах полисахаридов\*\*. Например, когда инулин, пищевой резервный полисахарид, найденный в клубнях таких растений, как артишок и георгин, и состоящий из β-(2→1)-связанных остатков *D*-фруктофуранозы, подвергается кислотному гидролизу, в гидролизате обнаруживают [156] диангидриды фруктозы, в том числе и 1',2-ангидро-[1-(α-*D*-фруктопиранозил)]-β-*D*-фруктофуранозу [(34), разд. 3.4].

\* Недавно было показано [153], что 1,3-диоксановое кольцо в предпочтительных конформерах некоторых производных 2,4-диоксабицикло-[3,3,1]-нонана (I) принимает конформацию ванны.



I

\*\* Выделение и характеристика небольших фрагментов типа ди- и олигосахаридов после частичного кислотного гидролиза полисахаридов составляют метод первичного структурного анализа, известного как *связевый анализ*. Идентификация дисахаридов, образующихся в результате кислотной реверсии, может привести к ошибочным заключениям. Поскольку их образование контролируется термодинамически, они не могут быть разрушены продолжительным кислотным гидролизом. Этот критерий можно использовать при их первичной идентификации.



## 5.7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью настоящей главы, как, впрочем, и всей книги, была попытка осветить ту исключительно важную роль, которую играет изомерия в углеводах. Поскольку структурная, конфигурационная и конформационная изомерии в этом случае часто накладываются друг на друга, следует признать, что углеводы в этом смысле занимают особое положение среди органических соединений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Shafizadeh F.*, *Advan. Carbohydrate Chem.*, **13**, 9 (1958).
2. Илиел Э., Аллинджер Н., Энжиал С., Моррисон Г., Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 495.
3. *Capon B.*, *Chem. Rev.*, **69**, 407 (1969).
4. *Pigman W., Isbell H. S.*, *Advan. Carbohydrate Chem.*, **23**, 11 (1968); *Advan. Carbohydrate Chem. Biochem.*, **24**, 13 (1969).
5. *Angyal S. J.*, *Angew. Chem., Intern. Ed.*, **8**, 157 (1969).
6. *Angyal S. J., Pickles V. A.*, *Carbohydrate Res.*, **4**, 269 (1967).
7. *Lemieux R. U., Stevens J. D.*, *Can. J. Chem.*, **44**, 249 (1966).
8. *Rudrum M., Shaw D. F.*, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 52.
9. *Mackie W., Perlin A. S.*, *Can. J. Chem.*, **44**, 2039 (1966).
10. *Perlin A. S.*, *Can. J. Chem.*, **44**, 539 (1966).
11. *Kuhn R., Trischmann H., Löw I.*, *Angew. Chem.*, **67**, 32 (1955); *Kuhn R., Grassner H.*, *Ann.*, **610**, 122 (1957).
12. *Sweeney C. C., Bentley R., Makita M., Wells W. W.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2497 (1963); *Bentley R., Botlock N.*, *Anal. Biochem.*, **20**, 312 (1967).
13. *Shallenberger R. S., Acree T. E.*, *Carbohydrate Res.*, **1**, 495 (1965); *Acree T. E., Shallenberger R. S., Mattick L. R.*, *Carbohydrate Res.*, **6**, 498 (1968); *Lee C. Y., Acree T. E., Shallenberger R. S.*, *Carbohydrate Res.*, **9**, 356 (1969); *Acree T. E., Shallenberger R. S., Lee C. Y., Einset J. W.*, *Carbohydrate Res.*, **10**, 355 (1969).
14. *Lemieux R. U., Pavia A. A.*, *Can. J. Chem.*, **47**, 4441 (1969).
15. *Kabayama M. A., Patterson D.*, *Can. J. Chem.*, **36**, 563 (1958).
16. *Anderson D. M. W., Hirst E., Stoddart J. F.*, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1476.
17. *Curtin D. Y.*, *Record Chem. Progr. Kresge-Hooker Sci. Lib.*, **15**, 111 (1954).
18. Илиел Э., Стереохимия соединений углерода, «Мир», М., 1965, стр. 150, 230.
19. *Mazurek M., Perlin A. S.*, *Can. J. Chem.*, **41**, 2403 (1963).
20. *Perlin A. S.*, *Can. J. Chem.*, **42**, 1365 (1964).
21. *Perlin A. S.*, *Can. J. Chem.*, **42**, 2365 (1964).

22. *Perlin A. S., von Rudloff E.*, Can. J. Chem., **43**, 2071 (1965).
23. *Angyal S. J., Pickles V. A., Ahluwalia R.*, Carbohydrate Res., **3**, 300 (1967).
24. *Mills J. A.*, Advan. Carbohydrate Res., **10**, 1 (1955).
25. *Haworth W. N., Owen L. N., Smith F.*, J. Chem. Soc., **1941**, 88.
26. *Foster A. B., Overend W. G., Stacey M., Vaughan G.*, J. Chem. Soc., **1954**, 3367.
27. *Bishop C. T., Cooper F. P.*, Can. J. Chem. **41**, 2743 (1963).
28. *Smirnyagin V., Bishop C. T.*, Can. J. Chem., **46**, 3085 (1968).
29. *Haworth W. N., Jackson J., Smith F.*, J. Chem. Soc., **1940**, 620.
30. *Foster A. B., Overend W. G., Vaughan G.*, J. Chem. Soc., **1954**, 3625.
31. *Lemieux R. U.*, in «Molecular Rearrangements», ed. P. de Mayo, Wiley-Interscience, New York, 1963, p. 713.
32. *Hough L., Richardson A. C.*, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», Vol. 1F, Ch. 23, ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1967, p. 337.
33. [2], стр. 439.
34. *Barker G. R., Noone T. M., Smith D. C. C., Spoors J. W.*, J. Chem. Soc., **1955**, 1327.
35. *Brown H. C., Brewster J. H., Shechter H.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 467 (1954).
36. *Carter S. R., Haworth W. N., Robinson R. A.*, J. Chem. Soc., **1930**, 2125.
37. *Hackert M. L., Jacobson R. A.*, Chem. Comm., **1969**, 1179.
38. *Drew H. D. K., Haworth W. N.*, J. Chem. Soc., **1927**, 775.
39. *Allinger N. L., Allinger J., Le Bel N. A.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2926 (1960).
40. *Jeffrey G. A., Kim S. H.*, Chem. Comm., **1966**, 211.
41. *Noyce D. S., Dolby L. J.*, J. Org. Chem., **26**, 3619 (1961).
42. *Smith F.*, J. Chem. Soc., **1955**, 584.
43. *Frush H. L., Isbell H. S.*, J. Res. Natl. Bur. Std., **37**, 1, 321 (1946).
44. *Heslop D., Smith F.*, J. Chem. Soc., **1944**, 547, 577, 637.
45. *Imai Y., Hirasaka Y.*, J. Pharm. Soc. Japan, **80**, 1139 (1960).
46. [2], стр. 299.
47. *Hanack M.*, Conformational Theory, Academic, New York, 1965, p. 308.
48. *Anderson J. E.*, Quart. Rev., **19**, 426 (1967).
49. *Riddell F. G.*, Quart. Rev., **19**, 364 (1967).
50. *Anderson J. E., Brand J. C. D.*, Trans. Faraday Soc., **62**, 39 (1965).
51. *Anderson J. E., Riddell F. G.*, Tetrahedron Letters, **1967**, 2017.
52. *Riddell F. G., Robinson M. J. T.*, Tetrahedron, **23**, 3417 (1967).
53. *Pihlaja K., Heikkla J.*, Acta Chem. Scand., **21**, 2390 (1967).
54. *Eliel E. L., Knoeber Sr. M. C.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 3444 (1968).
55. *Eliel E. L.*, Kem. Tidskr., **81**, 6/7, 22 (1969).
56. *Eliel E. L.*, Accounts Chem. Res., **3**, 1 (1970).

57. *Eliei E. L.*, Plenary Lecture on Insights gained from Conformational Analysis on Heterocyclic Systems at International Symposium on Conformational Analysis, Brussels, September, 1969; *Pure Appl. Chem.*, forthcoming publication.
58. *Romers C., Altona C., Buys H. R., Havinga E.*, in «Topics in Stereochemistry», Vol. 4, ed. *Eliei E. L., Allinger N. L.*, Wiley-Interscience, New York, 1969, p. 39.
59. *Buys H. R.*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **88**, 1003 (1969).
60. *DeKok A. J., Romers C.*, *Rec. Trav. Chim.*, **89**, 313 (1970).
61. Хирш Дж., в кн. «Избранные проблемы стереохимии», «Мир», М., 1970, стр. 199.
62. *Allinger N. L., Tai J. C.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1227 (1965).
63. *Eliei E. L., Hutchins R.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2703 (1969).
64. *Friebolin H., Kabuss S., Maier W., Lüttringhaus A.*, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 683; *Schmidt H. G., Friebolin H., Mecke R.*, *Spectrochim. Acta*, **22**, 623 (1966).
65. *Pedersen B., Schaug T.*, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 1705 (1968).
66. *Pihlaja K., Heikkilä J.*, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 2430 (1967).
67. *Pihlaja K.*, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 716 (1968).
68. *Pihlaja K., Luoma S.*, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 2401 (1968).
69. *French F. A., Rasmussen R. S.*, *J. Chem. Phys.* **14**, 389 (1946); *Blakis U., Kasai P. H., Meyers R. J.*, *ibid.*, **38**, 2735 (1963).
70. *Pitzer K. S.*, *J. Chem. Phys.* **12**, 310 (1944).
71. *Tavernier D., Anteunis M.*, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **76**, 157 (1967).
72. *Barker S. A., Brimacombe J. S., Foster A. B., Whiffen D. H., Zweifel G.*, *Tetrahedron*, **7**, 10 (1959).
73. *Baggett N., Bukhari M. A., Foster A. B., Lehmann J., Webster J. M.*, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 457.
74. *Barker S. A., Foster A. B., Haines A. H., Lehmann J., Webster J. M., Zweifel G.*, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4161.
75. *Eliei E. L., Kaloustain M.*, *Chem. Comm.*, **1970**, 290.
76. *Baggett N., Brimacombe J. S. et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2574.
77. *Haskins W. T., Hann R. M., Hudson C. S.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1663 (1943).
78. *Zissis E., Richtmeyer N. K.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5515 (1954).
79. *Hann R. M., Haskins W. T., Hudson C. S.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 986 (1942).
80. *Sheppard N., Turner J. J.*, *Proc. Roy. Soc. (London)*, Series A, **252**, 506 (1959).
81. *Lemieux R. U., Stevens J. D., Fraser R. R.*, *Can. J. Chem.*, **40**, 1955 (1962).
82. *Anteunis M., Alderweireldt F.*, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **73**, 889 (1964); *Alderweireldt F., Anteunis M.*, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **74**, 488 (1965).
83. *Altona C., van der Veek A. P. M.*, *Tetrahedron*, **24**, 4377 (1968).
84. *Willy W. E., Binsch G., Eliei E. L.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5394 (1970).
85. *Altona C., Buys H. R., Havinga E.*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **85**, 973 (1966).



86. Ingold C. K., Thorpe J. F., J. Chem. Soc., 1928, 1318.
87. Mills J. A., Chem. Ind., 1954, 633.
88. Wiggins L. F., J. Chem. Soc., 1946, 13.
89. Haskins W. T., Hann R. M., Hudson C. S., J. Am. Chem. Soc., 64, 136, 137 (1942).
90. Zinner H., Thielebeule W., Chem. Ber., 93, 2791 (1960).
91. Baggett N., Buck K. W., Foster A. B., Randall M. H., Webber J. M., J. Chem. Soc., 1965, 3394.
92. Eliel E. L., Willy W. E., Tetrahedron Letters, 1969, 1775.
93. Barker S. A., Bourne E. J., Pinkard R. M., Stacey M., Whiffen D. H., J. Chem. Soc., 1958, 3232; Leggetter B. E., Brown R. K., Can. J. Chem., 43, 1030 (1965).
94. Baggett N., Duxbury J. M., Foster A. B., Webber J. M., J. Chem. Soc. (C), 1966, 208.
95. (a) Hendrickson J. B., J. Am. Chem. Soc., 83, 4537 (1961); (b) 84, 3355 (1962); (c) Tetrahedron, 19, 1387 (1963); (d) J. Am. Chem. Soc., 89, 7036 (1967); (e) 89, 7043 (1967); (f) 89, 7047 (1967).
96. Ness A. T., Hann R. M., Hudson C. S., J. Am. Chem. Soc., 65, 2215 (1943).
97. Wickberg B., Acta Chem. Scand., 12, 1187 (1958).
98. Stoddart J. F., Szarek W. A., J. Chem. Soc. (B), 1971, 437.
99. Hibbert H., Carter N. M., J. Am. Chem. Soc., 50, 3120 (1928).
100. Hill H. S., Hibbert H., J. Am. Chem. Soc., 45, 3117 (1923); Hill H. S. et al., J. Am. Chem. Soc., 50, 2242 (1928).
101. Hibbert H., Morazain J. G., Can. J. Res., 2, 35, 214 (1930).
102. Aksnes G., Albrigtsen P., Juvvik P., Acta Chem. Scand., 19, 920 (1965).
103. Ballou C. E., J. Am. Chem. Soc., 82, 2585 (1960).
104. Al-Jeboury F. S., Baggett N., Foster A. B., Webber J. M., Chem. Comm., 1965, 222.
105. Baggett N., Buck K. W., Foster A. B., Rees B. H., Webber J. M., J. Chem. Soc. (C), 1966, 212.
106. Christian W. R., Gogek C. J., Purves C. B., Can. J. Chem., 29, 911 (1951).
107. Kuhn L. P., J. Am. Chem. Soc., 76, 4324 (1954).
108. Angyal S. J., Macdonald C. G., J. Chem. Soc., 1952, 686.
109. Eliel E. L., Pillar C., J. Am. Chem. Soc., 77, 3600 (1955).
110. Monitz W. B., Dixon J. A., J. Am. Chem. Soc., 83, 1671 (1961).
111. Hall L. D., Hough L., McLauchlan K. A., Pachler K., Chem. Ind., 1962, 1465.
112. Coxon B., Fletcher H. G., J. Am. Chem. Soc., 85, 2637 (1963).
113. Buchanan J. G., Edgar A. R., Chem. Comm., 1967, 29.
114. Coxon B., Hall L. D., Tetrahedron, 20, 1685 (1964).
115. King R. D., Overend W. G., Carbohydrate Res., 9, 423 (1969).
116. Angyal S. J., Hoskinson R. M., J. Chem. Soc., 1962, 2991.
117. Cone C., Hough L., Carbohydrate Res., 1, 1 (1965).
118. Newth F. H., Wiggins L. F., J. Chem. Soc., 1950, 1734.
119. Brauns D. H., Frush H. L., J. Res. Natl. Bur. Std., 6, 449 (1931).
120. De Belder A. N., Advan. Carbohydrate Chem., 20, 220 (1965).



121. *Brimacombe J. S., Gent P. A.*, Carbohydrate Res., **9**, 231 (1969).
122. *DeJongh D. C., Biemann K.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 67 (1964).
123. *Abraham R. J., Hall L. D., Hough L., McLaughlan K. A.*, J. Chem. Soc., **1962**, 3699.
124. *Stevens J. D.*, Chem. Comm., **1969**, 1140; *Jackobs J., Sundaralingam M.*, Chem. Comm., **1970**, 157.
125. *Wood H. B., Jr., Diehl H. W., Fletcher H. G., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 3862 (1957).
126. *Coxon B.*, Carbohydrate Res., **8**, 125 (1968).
127. *Coxon B.*, Carbohydrate Res., **12**, 313 (1970).
128. *Haworth W. N., Porter C. R.*, J. Chem. Soc., **1928**, 611.
129. *Grosheintz J. M., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **17**, 1476 (1948).
130. *Hann R. M., Hudson C. S.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1906 (1944).
131. *Wolf from M. L., Lew B. W., Goepf R. M.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 1443 (1946).
132. *Lemieux R. U., Howard J.*, Can. J. Chem., **41**, 393 (1963).
133. *Foster A. B. et al.*, J. Chem. Soc., **1961**, 5011.
134. *Hann R. M., Ness A. T., Hudson C. S.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 670 (1944).
135. *Hann R. M., Wolfe J. K., Hudson C. S.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1898 (1944).
136. *Haworth W. N., Wiggins L. F.*, J. Chem. Soc., **1944**, 58.
137. *Hann R. M., Hudson C. S.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 602 (1945).
138. *Kilburn D. M.*, M. Sc. Thesis, Queen's University, Kingston, Canada, 1969.
139. *Haworth W. N., Jones W. G. N., Stacey M., Wiggins L. F.*, J. Chem. Soc., **1944**, 61.
140. *Coxon B.*, Tetrahedron, **21**, 3481 (1965).
141. *Baggett N., Duxbury J. M., Foster A. B., Webber J. M.*, Carbohydrate Res., **1**, 22 (1965).
142. *Angyal S. J.*, Aust. J. Chem., **21**, 2737 (1968).
143. *Grindley T. B., Stoddart J. F., Szarek W. A.*, J. Chem. Soc. (B), **1969**, 172.
144. *Grindley T. B., Stoddart J. F., Szarek W. A.*, J. Chem. Soc. (B), **1969**, 623.
145. *Appel H., Haworth W. N., Cox E. G., Llewellyn F. J.*, J. Chem. Soc., **1938**, 793.
146. *Ansell E. G., Honeyman J.*, J. Chem. Soc., **1952**, 2778.
147. *Angyal S. J., Dawes K.*, Aust. J. Chem., **21**, 2747 (1968).
148. *Pratt J. W., Richtmeyer N. K.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2597 (1957).
149. *Richtmeyer N. K.*, Arch. Biochem. Biophys., **78**, 376 (1958).
150. *Peat S., Whelan W. J., Edwards T. E., Owen O.*, J. Chem. Soc., **1958**, 586.
151. *Vis E., Fletcher H. G., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1182 (1957).
152. *Grindley T. B., Stoddart J. F., Szarek*, unpublished results.
153. *Bishop R. J., Sutton L. E., Robinson M. J. T., Pumphrey N. W. J.*, Tetrahedron, **25**, 1417 (1969).
154. *Jones J. K. N., Ball D. H.*, J. Chem. Soc., **1958**, 27.
155. *Whelan W. J.*, Ann. Rev. Biochem., **29**, 105 (1960).
156. *McDonald E. J.*, Advan. Carbohydrate Chem., **2**, 253 (1946).

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Агликон 54  
 син-Аксиальные взаимодействия 79  
 Аксиальные заместители 38  
     дестабилизирующее влияние 79  
 2-Алкситетрагидропиран, шесть  
 возможных конформеров 108—110  
 Аль-D-галактоза, устойчивые полу-  
 ацетали 42  
 Аль-D-галактуроновая кислота,  
 устойчивые полуацетали 42  
 Аль-D-глюкоза 45, 46, 126  
 Альдаровые кислоты 36  
 Альдиты 30  
     асимметричные 37  
     кислотно-катализируемое мети-  
     лирование 250, 251  
     классификация на основе симме-  
     трии 37 и сл.  
     конфигурационная изомерия 31  
     планарные зигзагообразные кон-  
     формеры 112—127  
     проекционные формулы Фише-  
     ра 32—36  
 Альдобиноуроновые кислоты 56  
 Альдогексозы 36, 37  
     относительные свободные энер-  
     гии 119  
     пиранозы и фуранозы отноше-  
     ние 214 и сл.  
     состав равновесной смеси в вод-  
     ных растворах 206, 207  
 Альдогексопиранозы, химические  
 сдвиги 173  
 Альдогептозы 36, 37  
 Альдозы 36—39  
     общая структурная формула 36  
     относительные свободные энер-  
     гии 119  
     ириранозы и фуранозы отноше-  
     ние 209—216  
 Альдоновые кислоты 42  
     лактонизация 228—238  
 Альдонолактоны 42  
 Альдопентозы 36, 37  
     состав равновесной смеси в вод-  
     ных растворах 206, 207  
 Альдопентопиранозы  
     конформационное равновесие  
     тетраацетатов 181, 182  
     химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  173  
 Альдопиранозы, конформационные  
 свободные энергии кресловидных  
 конформеров 116 и сл.  
 Альдотетрозы 36, 37  
 Альдотриозы 36, 37  
 Аль-2,3,4,5-тетра-О-ацетил-D-галакту-  
 роновая кислота, метиловый эфир,  
 диастереомерные полуацетали 43  
 1,6-Ангидро-2,3,4-ацетаты сахаров,  
 дальнейшее взаимодействие 134  
 3,6-Ангидро-D-галактоза, диметилаце-  
 таль 228  
 1,6-Ангидро- $\alpha$ -D-галактофураноза 284,  
 287  
 1,5-Ангидро- $\beta$ -D-галактофураноза 286  
 1,6-Ангидрогексопиранозы  
     образование 281, 282, 285  
     равновесные концентрации 282  
 2,7-Ангидрогептулопиранозы  
     образование 281, 282  
     равновесные концентрации 283  
 1,6 (или 1,7)-Ангидро-D-глицеро-D-гу-  
 лопентопираноза 289  
 3,6-Ангидро-D-глюкоза 218  
 1,6-Ангидро- $\beta$ -D-глюкофураноза 286  
 1,6-Ангидро-3-дезоксид-D-гексопирано-  
 зы, состав при равновесии 284, 286  
 3,6-Ангидро-2-дезоксид-D-галактоза 219  
 3,6-Ангидро-2,4-ди-О-метил-D-гексано-  
 вые кислоты,  $\delta$ -лактонизация 236, 237  
 3,6-Ангидро-2,4-ди-О-метил- $\alpha$ -(или  $\beta$ )-  
 D-глюкопиранозид 222, 223  
     2-дезоксипроизводное 223  
 1,6-Ангидро- $\beta$ -D-идопираноза 54  
 5,6-Ангидро-1,2-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-  
 глюкофураноза 264  
 1,6-Ангидро- $\alpha$ -D-галофураноза 284  
 1,4-Ангидро-2,3,6-три-О-метил- $\beta$ -D-га-  
 лактопиранозид, конформация 121  
 1',2-Ангидро-[1-( $\alpha$ -D-фруктофурано-  
 зил)]- $\beta$ -D-фруктофураноза 132, 290  
 1,5-Ангидрофуранозы 286, 288  
 1,6-Ангидрофуранозы 284  
 Аномеризация 45  
 Аномерный  
     центр 45  
     эффект 15, 91, 92, 97, 98, 106—112,  
     138, 220  
 Аномеры 45  
 3-О- $\beta$ -L-Арабинопиранозил-L-арабино-  
 за 216, 290  
 Асимметричные молекулы 20

- Атропизомеры 12  
 Ахиральные молекулы 20  
 4-Ацетокси-4-метилтетрагидропиран 95  
 3-Ацетокситетрагидропиран 87  
 Ациклические углеводороды  
   конформации 121—127  
   несимметричные 19, 36 и сл.  
   симметричные 19, 32
- 2,3-О-Бензилиден-1,5-ангидро-β-D-рибофураноза 288  
 1,3-О-Бензилиден-D-арабит 248, 249  
 2,3 (или 2,4)-О-Бензилиден-D-эритроза, диастереомеры 258  
 2-Бром-4-метилтетрагидропиран 95  
 2-Бромтетрагидропиран 95, 106  
 н-Бутан 11  
   изменение потенциальной энергии 11  
 γ-Бутиролактон 228
- Винная кислота, конфигурационные изомеры 10  
 Водородные связи, влияние  
   на ИК-спектр 165, 166  
   на энтропию 67  
 Вторичная структура 145
- α-D-Галактозо-1-фосфат, эпимеризация 86, 87  
 2-Гэлогенциклогексаноны 96 и сл.  
 Гекситы 30, 31, 35, 36  
 Гексопираноза, пентаацетаты, химические сдвиги 167 и сл.  
 Гели 146—153  
 Гептиты 30, 31, 36  
 Гетерополисахариды 57  
 цис-Гидриндан 259, 260  
 Гликоген 59, 60  
 Гликозидные ангидриды 54, 281 и сл., 29  
 Гликозиды 53, 55  
   изомеризация гликозидного кольца 225  
 Глицерин  
   конденсация с альдегидами и кетонами 256  
   — с ацетальдегидом 239  
   симметрия 25  
   фосфорилирование ферментативное 25, 26  
 Глицериновый альдегид 27—29  
   энантиомеры 27—29  
 L-Глицеро-β-D-аллогептопироза 49  
 Глициты 30  
 Глюкоаровые кислоты 36  
 α-D-Глюкозо-1-фосфат, эпимеризация 86, 87  
 α-D-Глюкопираноза, пентаацетат, дальние взаимодействия 184  
 β-D-Глюкопираноза, пентаацетат, виртуальное дальнее взаимодействие 185
- 4 О-α-D-Глюкопиранозил-D-глюкоза (мальтоза) 54, 55  
 4-О-β-D-Глюкопиранозил-D-глюкоза (целлобиоза) 54, 55  
   конформация 140—145  
 6-О-β-D-Глюкопиранозилуриновая кислота-D-галактоза 55 и сл.  
 D-Глюкофуранозилурино-6 → 3-лактон 238  
 α-D-Глюкопиранозил-β-D-фруктофуранозид (сахароза) 55  
 Гомоморфные  
   сахара 51—53  
   фуранозы 212  
 Гомополисахариды 57
- 2-Дезокси-D-арабиногексоза 213  
 2-Дезокси-D-арабиноза 92, 93  
 6-Дезокси-6-нитро-1,2,3,5-ди-О-изопропилиден-α-D-глюкофураноза 267  
 6-Дезокси-2,3-О-изопропилиден-L-манноза 218  
 6-Дезокси-6-меркапто-2,3,4,5-тетра-О-метил-D-галактосептаноза 140  
 6-Дезокси-4-О-метил-D-аллопираноза 84  
 6-Дезокси-5-С-метил-D-ксилогексопираноза 85, 171 и сл.  
 6-Дезокси-6-нитро-1,2,3,5-ди-О-изопропилиден-β-L-идофураноза 267  
 3-Дезокси-D-рибогексоза 213  
 Диастереомеры 13  
 Диастереотопные  
   лиганды 25  
   стороны 43  
 1,2 : 3,5-Ди-О-бензилиден-α-D-глюкофураноза 265  
 Ди-(2,3-О-бензилиден)-β-D-рибофураноза, 1,5' : -1',5-диальдегид 288  
 1,6-Ди-О-бензоил-2,3 : 4,5-ди-О-бензилиден-(D, L)-галактит 252  
 1,6-Ди-О-бензоил-2,5-О-метилден-D-маннит 254  
 транс-2,3 (или 2,5)-Дигалогендиоксаны 96, 110  
 транс-2,3(или 2,5)-Дигалогентиоксаны 96, 110  
 1,6-Дидезокси-2,4 : 3,5-ди-О-метилден-D-маннит 272  
 1,6-Дидезоксн-2,5-О-метилден-D-маннит 255  
 1,2 : 5,6(или 1,2 : 3,4)-Ди-О-изопропилиден-β-D-альтрофураноза 262  
 1,2 : 3,4-Ди-О-изопропилиден-β-L-арабинопироза 262  
 1,2 : 3,4(или 1,2 : 5,6)-Ди-О-изопропилиден-α-D-галактопираноза 262  
 1,2,3,4-Ди-О-изопропилиден-α-D-глюкосептаноза 265  
 2,3 : 4,5-Ди-О-изопропилиден-D-глюкосептаноза 265  
 1,2 : 5,6-Ди-О-изопропилиден-α-D-глюкофураноза 263  
 1,2 : 5,6-Ди-О-изопропилиден-(—)-инозит 261  
 1,2 : 3,5-Ди-О-изопропилиден-α-D-ксилофураноза 267



- 1,2 : 5,6-Ди-О-изопропилиден- $\beta$ -D-талофураноза 263  
 2,3:4,5-Ди-О-изопропилиден- $\beta$ -D-фруктопираноза 262  
 2,3-Ди-О-метил-D-альтроза, отношение пираноза — фураноза в различных растворителях 217  
 2,3-Ди-О-метил-D-арабиноза  
   отношение пираноза — фураноза в различных растворителях 217  
   состав равновесной смеси метилгликозидов 224  
 2,3-Ди-О-метил-D-галактоза, отношение параноза — фураноза в различных растворителях 217  
 2,2(или 4,4 или 5,5)-Диметил-1,3-диоксан, свободная энергия активации 243, 244  
 2,2-Диметил-1,3-диоксолан, конформации 249 и сл.  
 2,4 : 3,5-Ди-О-метиленаалит 269  
 1,3 : 2,4(или 2,4 : 3,5)-Ди-О-метилен-D-арабит 273  
 1,3 : 4,6-Ди-О-метилен-D-галактит 249  
 2,3 : 4,5-Ди-О-метиленгалактит  
   константы взаимодействия О-метиленовых протонов 187  
   масс-спектр 160, 162  
   фрагментация 163, 164  
 2,4 : 3,5-Ди-О-метиленгексозахарные кислоты, эпимеризация 274  
 2,4 : 3,5-Ди-О-метилен-D-глюцит 271  
 2,4 : 3,5-Ди-О-метилен-L-идит 271  
 1,3 : 2,4-Ди-О-метилен-D,L-скит 271  
 1,3 : 2,4-Ди-О-метилен-D,L-рибит 269  
 1,3 : 2,4-Ди-О-метилен-L-треит 188, 269, 270  
 1,3 : 2,4-Ди-О-метиленэритрит 269  
 2,3-Ди-О-метил-D-ксилоза, состав метилгликозидов при равновесии 224  
 Диметиловый эфир, торсионное напряжение 245  
 гем-Диметильный эффект 250, 257  
 Диметоксиметан, конформеры 107, 108  
 1,2-Диметоксигетан, предпочтительный конформер 88  
 2,4-Диметокситетрагидропиран 98  
 2,4-Диоксацикло-[3,3,1]-нонан, конформация 289, 290  
 1,3-Диоксан 240 и сл., 244, 245  
 1,3-Диоксепаны, конформационные свойства 254  
 Диоксоланы 249—254  
 Дисахариды  
   восстанавливающие 54  
   кислые 56  
   невосстанавливающие 54  
 Дифракция рентгеновских лучей 159  
*транс*-2,3-Дихлортетрагидропиран 96  
 Диэтилсульфонил-(4-О-ацетил-2,3-О-изопропилиден- $\alpha$ -D-ликсипиранозил)-метан 260
- Зеркальная симметрия 20  
 Зигзагообразные конформеры 32
- $\alpha$ -D-Идопираноза, пентаацетат, дальние взаимодействия 184
- Изоклинальные заместители 72  
 Изомеризация  
   ацетального кольца 239—240, 256—258  
   гликозидного кольца 225  
 Изомерия 12—14  
   геометрическая 13  
   конфигурационная 12  
   конформационная 13  
   оптическая 13  
   структурная 12  
 Изомеры 12  
   конфигурационные 12, 32  
   конформационные 12  
   мезо 32, 33  
   структурные 12  
 1,2-О-Изопропилиден-D,L-глицерин 256 и сл.  
 1,3-О-Изопропилиденглицерин 256  
 2,5-О-Изопропилиден-1,3 : 4,6-ди-О-метилен-D-маннит 279  
 1,2-О-Изопропилиден-3,5-О-(метокси-метилиден)-6-О-*n*-толилсульфонил- $\alpha$ -D-глюкофураноза 266  
 2-Изопропил-5-окси-1,3-диоксан, равновесие в различных растворителях 247 и сл.  
 О-Изопропилиденциклогексан-цис(или *транс*)-1,2-диол 259, 260  
 Изоротация, правила Хадсона 16, 196  
 Изохронные ядра 27  
 Инозиты  
   конфигурационные свойства 78  
   свободные энергии относительные 88, 89  
   свойства симметрии 21—22  
   триденатные боратные комплексы 82  
 Инфракрасная спектроскопия 165—166
- Кана — Ингольда — Прелога** номенклатура 28 и сл.  
 $\iota$ -Каррагинин  
   гелеобразование 152  
   двойная спираль 149—152  
   дифракция рентгеновских лучей 149  
   оптическое вращение 199  
   первичная структура 146, 147  
 $\chi$ -Каррагинин  
   гелеобразование 152  
   дифракция рентгеновских лучей 149  
   оптическое вращение 199  
   первичная структура, 61, 146—148  
 $\lambda$ -Каррагинин  
   дифракция рентгеновских лучей 149  
   первичная структура 146, 147  
**Карпла** уравнение 177  
 Квантовомеханические расчеты 65  
 Кверциты, триденатные боратные комплексы 81, 82  
 Кетогексозы 39  
 Кетогептозы, структурные изомеры 206



- Кёртина — Гаммента** принцип 216, 219  
**Кислотная реверсия** 290  
**Константы**  
     равновесия 64  
     спин-спинового взаимодействия 177—187  
**Конфигурация** 9  
     абсолютная 28  
     относительная 32  
**Конформационный анализ** 10  
     взаимопревращение 67  
     равновесие 64—67  
     свободные энергии 83, 84  
**Конформация** 10  
     заслоненная 10  
     заторможенная 10  
     конвертообразная 127  
     полукресла 70  
**Конформеры** 12  
     планарные зигзагообразные 122, 123  
**Кристаллиты** 159
- Лактолы** 42 и сл.  
**Лактонное правило Хадсона** 199  
**Лиганды** 9  
     стереохимические отношения 24—27  
 **$\beta$ -D-Ликсопираноза, тетраацетат**  
     конформационное равновесие 181 и сл.  
     скорость взаимопревращения 182, 183
- Мальтоза** см. 4-О- $\alpha$ -D-Глюкопиранозил-D-глюкоза  
**D-Манноза, 2,3-карбонат** 218  
**D-Маннофуранозилурино-6 $\rightarrow$ 3-лактон** 238  
**Масс-спектро스코пия** 160—164  
**Метилальдегексопиранозиды**  
     молекулярное вращение 196  
     химические сдвиги  $^{13}\text{C}$  174  
**Метил-3,6-ангидро-D-глюкопиранозид, изомеризация в фуранозид** 227  
**Метил-3,6-ангидро-2,4-ди-O-метил- $\alpha$ -(или  $\beta$ )-D-галактопиранозид** 221  
     2-дезоксипроизводное 222  
**Метил-2,6-ангидро-3,4-ди-O-метил- $\alpha$ -D-маннопиранозид, конформация** 121  
**2(или 3)-O-Метил-D-арабиноза, состав метилгликозидов при равновесии** 224  
**Метил- $\beta$ -D-арабиопиранозид, конформация** 194  
**Метил-4,6-O-бензилиден- $\alpha$ -D-аллопиранозид** 274  
**Метил-4,6-O-бензилиден- $\alpha$ -D-альтропиранозид** 274  
**Метил-4,6-O-бензилиден- $\alpha$ -D-галактопиранозид** 276  
**Метил-4,6-O-бензилиден- $\alpha$ -D-гулопиранозид** 276  
**Метил-4,6-O-бензилиден- $\alpha$ -D-глюкопиранозид** 274, 275  
**Метил-4,6-O-бензилиден- $\alpha$ -D-идопиранозид** 276
- Метил-4,6-O-бензилиден- $\alpha$ -D-маннопиранозид** 275, 276  
**Метил-4,6-O-бензилиден- $\alpha$ -D-галопиранозид** 276  
**5-O-Метил- $\beta$ -D-глюкоза, конформация** 131  
**Метил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид** 53, 54, 110, 220  
**Метил- $\beta$ -D-глюкопиранозид** 53, 54, 220  
**Метил-3-дезоксид-2,4-ди-O-ацетил- $\beta$ -L-эритропентопиранозид** 101  
**Метил-6-дезоксид-3,4-O-изопропилиден-2-C-метил- $\alpha$ -L-галактопиранозид** 261  
**Метил-6-дезоксид-2,3-O-изопропилиден-4-C-метил- $\alpha$ -L-галактопиранозид** 261  
**Метил-3-дезоксид- $\beta$ -L-эритропентопиранозид** 101, 102 и сл.  
     2,4-диметилловый эфир 102  
     молекулярное вращение в различных растворителях 194, 195  
**Метил-2-3-ди-O-метил- $\alpha$ -D-галактопиранозид, кислотно-катализируемое бензилиденирование** 277  
**Метил-2,3-ди-O-метил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид, катализируемое основанием бензилиденирование** 275  
**2(4 или 5)-Метил-1,3-диоксан** 241, 242  
**Метил-4,6-дихлор-4,6-дидезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозид** 110  
**1,3-O-Метил-D-арабит** 248  
**2 (или 3)-O-Метил-D-ксилоза, состав метилгликозидов при равновесии** 224  
**Метил- $\beta$ -D-мальтопиранозид** 110  
**Метил-2-C-метил- $\beta$ -L-рибопиранозид, конформация** 166  
**Метилпентопиранозиды, молекулярное вращение** 194  
**Метил- $\alpha$ -D-рибопиранозид, кресловидные конформеры** 75  
**Метил- $\alpha$ -L-рибопиранозид, кресловидные конформеры** 75  
**Метил-D-рибопиранозиды 2,3-O-изопропилиденные производные** 225  
**2-O-Метил-4,4,6-триметил-1,3-диоксан** 187  
**Метилциклогексан, расчет межъядерных расстояний** 242  
**Метил-4,6-O-этилиден-2,3-O-оксизилиден- $\alpha$ -D-глюкопиранозид** 280  
**5-Метоксид-2-изопропил-1,3-диоксан, конфигурационное равновесие** 88  
**2-Метоксикарбонил-6-трет-бутилтетрагидропиран** 98, 99  
**2-Метоксид-4-метилтетрагидропиран** 95, 97, 102  
**2-Метоксид-6-метилтетрагидропиран** 103  
**3-Метоксид-4-окса-5 $\alpha$ -холестан** 97, 98  
**3-Метоксид-4-окса-5 $\alpha$ -эстран** 97, 98  
**(S)-2-Метокситетрагидропиран, оптическое вращение** 110  
**d,l-Модификации** 28, 49  
**Молекулярное вращение** 189—199  
**Монодисперсность** 57  
**Моносахариды** 54

Мутаротация 195  
простая 206  
сложная 207

Неизохронные ядра 27  
Неподеленная пара электронов 107  
Номенклатура  
конфигурационная 27—31  
конформационная пираноидных  
колец 72, 73, 74  
— септаноидных колец 134, 135  
— фураноидных колец 127, 128

#### Обозначения

D, L 28

R, S 29 и сл.

*Оверхаузера* ядерный эффект 187  
и сл.

4-Оксибутанол 44, 45, 129

δ-Оксивалериановая кислота 228, 229

5-Окси-1,3-диоксан, внутримолекулярные водородные связи 247

5-Окси-2-изопропил-1,3-диоксан, конфигурационное равновесие 87, 88, 165

γ-Оксимасляная кислота 228, 229

5-Оксипенталь 44, 45, 129

3-Окситетрагидропиран, внутримолекулярные водородные связи 247

5-Окси-2-фенил-1,3-диоксан 166  
Олигосахариды 54—56  
конформационные свойства  
140—153

Оптическое вращение 189—199  
принцип оптической суперпозиции 16, 197

*d, l*-Пары 28, 49

1,2,3,4,6-Пента-О-ацетил-D-галактоза 100

1,2,3,4,5-Пента-О-ацетил-D-глюкоза 99  
и сл.

Пентиты 30—33

Первичная структура 57

Пираноидные кольца  
кресловидные конформеры 72 и  
сл.

несвязанные взаимодействия 80, 85—89

номенклатура 73 и сл.

уплощение 73

цикл взаимопревращений 75, 76, 77

электронные взаимодействия 89

Пираноза—фураноза равновесие в  
воде 206 и сл.

в диметилсульфоксида 214—219  
в диметилформамиде 214—219

в пиридине 214—219

#### Пиранозы

гомоморфные 52

перспективные формулы 49—51

Планиарная зигзагообразная конформация 183

Полидисперсность 57, 58

Полиоксиметилен, конформация 108  
Полиоксизетилен, предпочтительная  
конформация 88

Полисахариды 57

конформационные свойства  
140—153

молекулярный вес 58, 59

повторяющиеся звенья 60

разветвленные 57, 59

регулярные 59, 60

спираль 143

Полуацетаты 42

#### Принцип

множественных взаимодействий  
198

оптической суперпозиции 16, 197  
парных взаимодействий 198

Пропан, торсионное напряжение 245

Пропандиол-1,3, симметрия 24

Прохиральный атом углерода 25

Псевдоасимметрический атом углерода 34

Псевдовращение 71

Псевдолибрация 250

#### Рацемизация 49

Рацемическая форма 49

Рибофлавин, гидробромид моногидрат 124

*Rivsa* обозначения 75

β-D-Рибопираноза, тетраацетат  
конформационное равновесие  
181 и сл.

скорости взаимопревращения  
кресло—кресло 182

#### Сахара

восстанавливающие 51

свободные 51

Сахарные кислоты см. Альдаровые  
кислоты

Сахароза см. α-D-Глюкопиранозил-

β-D-фруктофуранозид

Связевая ротация 198

Септанозы 45

Септаноидные кольца  
конформационные свойства  
133—140

номенклатура 134

Серповидные конформеры см. Зигзагообразные конформеры

#### Симметрия

диэдральная 21 и сл.

зеркально-поворотные оси 20

операции 19—24

плоскости 19—24

свойства 19

центр 19—24

число 21, 22

элементы 19—24

Стереонизомерия 12

Стереонизомеры 12

Стерические взаимодействия 78 и  
сл.

Строение 9

Структура 10

- Таутомерия 12  
 Таутомеры 12  
 Твист-конформация 127  
 2,3,4,5-Тетра-О-ацетил-D-галактоза 140  
 N-(Тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозил)-4-метилпиридинийбромид 98 и сл.  
 1,2,4,6-Тетра-О-ацетил-3-дезоксид-эритрогексен-2-оза 121  
 1,2,3,4-Тетра-О-ацетил-D-ксилоза 100  
 Тетра-О-ацетил-D-рибоза, диэтилдитиоацеталь 124  
 Тетрагидропиранол-2 130  
 Тетрагидрофуранол-2 130  
 2,3,4,5-Тетра-О-метил-D-галактоза 140  
 2,3,4,6-Тетра-О-метил-D-галактонолактон 231, 233  
 2,3,5,6-Тетра-О-метил-D-галактонолактон 233, 234  
 2,3,4,6-Тетра-О-метил-D-глюконолактон 231, 232  
 2,3,5,6-Тетра-О-метил-D-глюконолактон 233, 235  
 2,3,4,5-Тетра-О-метил- $\beta$ -D-глюкоцептаноза 47, 137—138  
 2,2-транс-4,6-Тетраметил-1,3-диоксан 245  
 2,3,4,6-Тетра-О-метил-D-маннонолактон 231, 232  
 2,3,5,6-Тетра-О-метил-D-маннонолактон 233, 234  
 1,3,6,8-Тетраоксацикло-[4,4,0]-декан, *цис*- и *транс*-сочленение колец 269  
 Тетриты 30—32  
 Торсионное напряжение 66  
 Точечные группы 19—24  
 Третьичная структура 146  
 2,3,4-Три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозилфторид 95, 96, 102  
 2,3,4-Три-О-ацетил- $\beta$ -D-ксилопиранозилхлорид 95, 96, 102  
 3,4,6-Три-О-ацетил-1,2-О-(1'-цианоэтилиден)- $\alpha$ -D-глюкопираноза 261  
 1,2 : 3,4 : 5,6-Три-О-изопропилиден-D-маннит 252  
 2,3,4-Три-О-метил-D-арабинонолактон 231, 232  
 2,3,5-Три-О-метил-D-арабинонолактон 233, 234  
 2,4-*цис*-5-Триметил-1,3-диоксолан, *цис*- и *транс*-изомеры 253  
 1,3 : 2,5 : 4,6-Три-О-метилден-D-маннит 278, 279  
 2,3,4-Три-О-метил-D-ксилонолактон 231, 233  
 Трисахариды  
   восстанавливающие 56  
   линейные 56  
   невосстанавливающие 56  
   разветвленные 56  
 Удельное вращение 190  
 Уроновые кислоты 42  
    $\gamma$ -лактоны 237 и сл.  
 Уронолактоны 42  
 2-Фенил-1,3-диоксоланы, 4-замещенные 172  
 2-Фенил-2,4,6-триметил-1,3-диоксан, равновесие диастереомеров 246  
 Формулы  
   перспективные 49—51  
   — Хеурса 51  
   проекционные Фишера 28, 29, 32—42, 51  
 Форметанол  
   диффузные неподеленные пары на атоме кислорода 114  
   МО-расчеты 112—114  
 Фуранозы 45  
   гомоморфные 53  
   перспективные формулы 49—51  
 Фуранондные кольца  
   конформационные свойства 127—133  
   несвязанные взаимодействия 130 и сл.  
   номенклатура 127, 128  
 Хасселя—Оттара эффект 79  
 Хиральные молекулы 20  
 Хиральный атом углерода 10  
 2-Хлор-4-метилтетрагидропиран 95  
 Хлорметоксиметан, аномерный эффект 111, 112  
 2-Хлортетрагидропиран 95, 106  
 2-п-Хлорфенил-1,3-диоксан 241  
 Целлобиоза см. 4-О- $\beta$ -D-глюкопиранозил-D-глюкоза  
 Целлюлоза, конформация 141—146  
 Циклиты  
   конформационные свойства 78  
   молекулярное вращение 193  
   несвязанные взаимодействия 81, 83, 89  
   равновесие с боратыми комплексами 81, 82  
 Циклогексан 244, 245  
   конформационные свойства 68—78  
 Циклогептан 133, 254  
   конформационные свойства 133  
   134 и сл.  
 транс (или *цис*)-Циклогептандиол-1,2 133  
 Циклопентан, конформационные свойства 127  
 Циклопентан-*цис*-1,2-диол, О-изопропилиденовое производное 262 и сл.  
 Эдварда—Лемье эффект 107  
 Эйринга уравнение 67  
 Экваториальные заместители 68  
 Эквивалентные  
   лиганды 24  
   стороны 42, 43  
 Экзоаномерный эффект 110  
 Электронные взаимодействия 66, 78 и сл.



- Энантиомеры 13  
Энантиотопные  
  лиганды 25  
  стороны 42, 43  
Энергия напряжения молекуляр-  
  ная 65, 66  
Эпимеры 39  
Эпимеризация 39  
Этиленгликоль 191
- 2,5-О-Этилиден-1,3 : 4,6-ди-О-метилен-  
D-маннит 277, 280  
Δ 2-Эффект 94  
Эффект «кроличьих ушей» 107
- ЯМР-спектры  
  константы взаимодействия  
  177—187  
  химические сдвиги 167—177



# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	5
Предисловие автора . . . . .	7
<b>ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ . . . . .</b>	<b>9</b>
1.1. Общие замечания и определения . . . . .	9
1.2. Исторический очерк . . . . .	15
1.3. Круг рассматриваемых вопросов . . . . .	16
Список литературы . . . . .	17
<b>ГЛАВА 2. СТРОЕНИЕ И КОНФИГУРАЦИЯ . . . . .</b>	<b>19</b>
2.1. Введение . . . . .	19
2.2. Симметрия и точечные группы . . . . .	19
2.3. стереохимические отношения . . . . .	24
2.4. Проекционные формулы Фишера и конфигурацион- ная номенклатура . . . . .	27
2.5. Структурно симметричные ациклические углеводы . . . . .	30
2.6. Структурно несимметричные ациклические углеводы . . . . .	36
2.7. Лактолы . . . . .	42
2.8. Перспективные формулы . . . . .	49
2.9. Гомоморфные сахара . . . . .	51
2.10. Гликозиды и гликозидные ангидриды . . . . .	53
2.11. Олигосахариды . . . . .	54
2.12. Полисахариды . . . . .	57
Список литературы . . . . .	62
<b>ГЛАВА 3. КОНФОРМАЦИЯ . . . . .</b>	<b>64</b>
3.1. Введение и теоретические аспекты . . . . .	64
3.1.1. Конформационное равновесие . . . . .	64
3.1.2. Конформационное превращение . . . . .	67
3.2. Пираноидные кольца . . . . .	68
3.2.1. Введение и номенклатура . . . . .	68
3.2.2. Стерические и электронные взаимодействия . . . . .	78
3.2.3. Аномерный эффект . . . . .	95
3.2.4. Свободные конформационные энергии . . . . .	114
3.2.5. Некресловидные пираноидные производные . . . . .	121
3.3. Ациклические производные . . . . .	121
3.4. Фураноидные кольца . . . . .	127
3.5. Септаноидные кольца . . . . .	133
3.6. Олиго- и полисахариды . . . . .	140
Список литературы . . . . .	153

ГЛАВА 4. ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	159
4.1. Введение	159
4.2. Дифракция рентгеновских лучей	159
4.3. Масс-спектрометрия	160
4.4. Инфракрасная спектроскопия	165
4.5. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса	167
4.5.1. Химические сдвиги	167
4.5.2. Константы взаимодействия	177
4.5.3. Ядерные эффекты Оверхаузера	187
4.6. Измерение дипольных моментов	188
4.7. Оптическое вращение	189
Список литературы	200
ГЛАВА 5. ИЗОМЕРИЯ	204
5.1. Введение	204
5.2. Изомеризация лактольного кольца	204
5.3. Изомеризация гликозидного кольца	219
5.4. Образование лактонного кольца	228
5.5. Образование циклических ацеталей	238
5.5.1. Введение	238
5.5.2. Моноциклические ацетали с 1,3-диоксановыми циклическими системами	240
5.5.3. Моноциклические ацетали с 1,3-диоксолановыми циклическими системами	249
5.5.4. Моноциклические ацетали с 1,3-диоксепановыми циклическими системами	254
5.5.5. Изомеризация ацетального кольца	256
5.5.6. Конденсированные пятичленные циклические ацетали	258
5.5.7. Конденсированные шестичленные циклические ацетали	265
5.5.8. Конденсированные семичленные циклические системы	277
5.6. Образование гликозидных ангидридов	281
5.7. Заключение	291
Список литературы	291
Предметный указатель	296

### УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу: 129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й Рижский пер., д. 2, издательство «Мир».



6 ep 1-9858

1 p. 48 к.



ДЖ. СТОНДАН

ГОТОВИМАСЯ ДО ПОВЕРХОВИНОГО  
ОДНОВИТТЯ